

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Validación de estructuras dermatoscópicas y propuesta de  
algoritmo simplificado para el diagnóstico de melanoma**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Enrique Rodríguez Lomba**

DIRECTORES

**José Antonio Avilés Izquierdo**  
**Ricardo Suárez Fernández**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Validación de estructuras dermatoscópicas y  
propuesta de algoritmo simplificado para el  
diagnóstico de melanoma**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Enrique Rodríguez Lomba**

**Directores**

**Jose Antonio Avilés Izquierdo**

**Ricardo Suárez Fernández**

**Madrid, 2020**





Tesis doctoral realizada bajo la dirección y supervisión de los doctores Jose Antonio Avilés Izquierdo y Ricardo Suárez Fernández en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de doctor y presentada por D. Enrique Rodríguez Lomba.



## ***Agradecimientos***

A mi director, Jose Antonio Avilés, por haberme sabido transmitir su interés y pasión por la dermatoscopia, así como animarme a desarrollarme profesionalmente a lo largo de toda la residencia y apoyarme en la elaboración de esta tesis.

A mi tutor, Ricardo Suárez, por su labor en la tutoría de esta tesis y su confianza en mí durante la residencia y como miembro adjunto de su servicio.

A Pablo Lázaro, por su participación desinteresada en la revisión crítica de esta tesis y por haber sentado las bases del desarrollo de la dermatoscopia en nuestro servicio.

A todos mis compañeros del servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón, residentes, médicos adjuntos, personal de enfermería y auxiliar, por ser como sois.

A toda mi familia, en especial, mi madre, mi padre, y mi hermana por acompañarme en el camino durante todos estos años. Sin vosotros nada de esto habría sido posible.

Y a Belén, por ser mi compañera de viaje y por haberme apoyado en todo momento durante la redacción de esta tesis.





## **Resumen**

### ***Validación de estructuras dermatoscópicas y propuesta de algoritmo simplificado para el diagnóstico de melanoma***

#### **Introducción**

La dermatoscopia ha demostrado ser una técnica diagnóstica no invasiva útil en el diagnóstico de melanoma. En las últimas décadas se han descrito diversos algoritmos cuya finalidad ha sido la de intentar estandarizar un criterio único en la valoración de patrones y estructuras dermatoscópicas. Sin embargo, pueden resultar subjetivos y su aplicación poco práctica en la consulta.

Presentamos un estudio basado en el análisis de la sensibilidad y especificidad de las estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma, con el objetivo de desarrollar un modelo de probabilidades que ayude en el diagnóstico precoz de melanoma y neoplasias malignas cutáneas.

#### **Hipótesis**

La mayor parte de melanomas se caracterizan por el número de colores ( $\geq 3$ ), la asimetría de colores y/o estructuras, y determinadas estructuras dermatoscópicas. Características clínicas como sexo, edad, tamaño tumoral, o localización pueden ser útiles en el diagnóstico de malignidad. Algunas estructuras dermatoscópicas específicas permiten identificar precozmente melanomas con espesor tumoral  $\geq 0.8$  mm, lo que puede optimizar el manejo de estos pacientes.

#### **Objetivos**

- Determinar si determinadas características clínicas (edad, sexo, localización, tamaño tumoral) pueden ayudar al diagnóstico de melanoma.
- Analizar la sensibilidad y especificidad de las estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica y las específicas de melanoma.
- Describir las diferencias dermatoscópicas entre melanomas y nevus melanocíticos con atipia histológica.

- Analizar las diferencias dermatoscópicas entre melanomas finos y gruesos.
- Estudiar la concordancia inter-observador de las estructuras dermatoscópicas.
- Proponer un algoritmo aplicable en la práctica clínica que permita estimar de forma sencilla la probabilidad que un tumor cutáneo sea maligno.

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo que analizó 741 imágenes dermatoscópicas con confirmación histológica obtenidas de la base de datos de la Unidad de Melanoma del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. La selección definitiva de imágenes incluyó melanomas, nevus y tumores cutáneos no melanoma. Las características clínicas y dermatoscópicas fueron analizadas por un observador ciego (E.R.L.) con el fin de desarrollar dos algoritmos simplificados para el diagnóstico de melanoma y tumores malignos cutáneos. La concordancia inter-observador se valoró mediante el análisis de 200 imágenes por cinco observadores con diferente grado de experiencia.

## **Resultados**

La edad >60 años y el tamaño tumoral >10 mm mostraron diferencias estadísticamente significativas en melanomas en comparación con otros tumores.

Los criterios de lesión melanocítica de la primera etapa del Método Diagnóstico en Dos Etapas (MDDE) permitieron clasificar adecuadamente casi todos los nevus y melanomas como lesiones melanocíticas. El 84.5% de melanomas presentó  $\geq 3$  colores, 78% asimetría de colores y 82.4% asimetría estructural. Las estructuras dermatoscópicas que presentaron mayor razón de probabilidades (OR) para el diagnóstico de melanoma fueron el velo azul blanquecino, las áreas rojo lechosas, las proyecciones, las manchas hiperpigmentadas irregulares, el retículo pigmentado atípico y las líneas blancas cortas. Todos los melanomas presentaron al menos una estructura dermatoscópica específica, y el 86.5% presentaron  $\geq 2$ .

Los melanomas *in situ* presentaron mayor frecuencia de policromía, asimetría de colores y estructuras, retículo pigmentado atípico, proyecciones, y líneas blancas cortas que los nevus melanocíticos con atipia histológica ( $p \leq 0.05$ ).

Se asociaron a melanomas con espesor tumoral  $\geq 0.8$  mm: color rojo/rosa, azul/gris, blanco; velo azul blanquecino; crisálidas; vasos irregulares; pigmentación azul negra; áreas rojo lechosas; pseudolagunas; ulceración y patrón en arcoíris.

El grado de concordancia inter-observador entre cinco dermatólogos presentó valores entre aceptable y moderado ( $K=0.3-0.5$ ) para la mayor parte de estructuras.

Se propusieron dos algoritmos diagnósticos para la detección de melanoma y tumores malignos cutáneos. El algoritmo PASS valoró la presencia de policromía, asimetría de colores y/o estructuras, y estructuras específicas de melanoma. Este algoritmo mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.918 (95% CI 0.896-0.940) para el diagnóstico de melanoma en lesiones melanocíticas, y de 0.883 (95% CI 0.858-0.908) para el diagnóstico de tumores malignos en lesiones melanocíticas y no melanocíticas. El segundo algoritmo se denominó AS-PASS e incluyó características clínicas (edad, tamaño tumoral) además de las anteriores. Este algoritmo mostró un AUC 0.947 (95% CI 0.931-0.964) para el diagnóstico de melanoma en lesiones melanocíticas, y 0.914 (95% CI 0.893-0.934) para el diagnóstico de tumores malignos en lesiones melanocíticas y no melanocíticas.

## Discusión

Las variables de edad y diámetro tumoral fueron las únicas variables clínicas que se asociaron a malignidad. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos. Todas las estructuras específicas de melanoma se asociaron estadísticamente con melanoma. De todas ellas, mostraron mayor fuerza de asociación el velo azul blanquecino, las áreas rojo lechosas y las proyecciones. Esto contrasta con la baja fuerza de asociación en nuestro estudio de algunas estructuras recientemente descritas como las áreas marrones sin estructuras, las marcas cutáneas prominentes o la pigmentación azul-negra.

Nuestros hallazgos resaltaron la importancia de algunos colores y estructuras dermatoscópicas para la estimación preoperatoria del espesor tumoral. La

identificación de estas estructuras permitiría seleccionar aquellos melanomas que se beneficiarían de biopsia selectiva de ganglio centinela, o en caso contrario, de extirpación en un tiempo quirúrgico.

La concordancia inter-observador en la identificación de colores y asimetrías presentó unos valores superiores al de la mayoría de las estructuras dermatoscópicas. Estos resultados apoyan la inclusión de estas variables en nuestros algoritmos y desechar otras de inferior concordancia.

El algoritmo PASS alcanzó un buen rendimiento en el diagnóstico de melanoma y malignidad, e incluye menos variables que otros algoritmos previos. El algoritmo AS-PASS añade dos variables clínicas (edad y tamaño) al anterior para alcanzar un mejor rendimiento diagnóstico a expensas de un cálculo más complejo.

## **Conclusiones**

La policromía, la asimetría de colores y/o estructuras, y la presencia de ciertas estructuras dermatoscópicas permitieron identificar correctamente a la mayoría de melanomas. Ciertos hallazgos dermatoscópicos demostraron ser útiles para diferenciar entre melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia, así como la estimación preoperatoria del espesor del melanoma.

Basándonos en estos resultados, se proponen dos algoritmos, uno puramente dermatoscópico (PASS) y otro que incluye variables clínicas (AS-PASS). Ambos obtuvieron un buen rendimiento diagnóstico para el diagnóstico de melanoma y tumores malignos cutáneos. No obstante, se requieren más estudios que confirmen su eficacia en práctica clínica.

## ***Abstract***

### ***Validation of dermoscopic structures and proposal of a simplified algorithm for melanoma diagnosis***

#### **Introduction**

Dermoscopy has proven to be a useful non-invasive diagnostic technique for the diagnosis of melanoma. Several algorithms have been described trying to reach a standard criterion for the evaluation of dermoscopic patterns and structures. Nonetheless, they often result subjective and too observer-dependent. The application of these algorithms in daily practice can be unpractical and unreliable.

We present a study that focuses on analyzing the sensibility and specificity of melanoma-specific structures, to develop a model of probabilities that may help in the diagnosis of cutaneous malignancy.

#### **Hypothesis**

Most of the melanomas differ from benign melanocytic lesions in the number of colors ( $\geq 3$ ), structure and color asymmetry, and a few specific dermoscopic structures. Some clinical features such as sex, age, size, or location, are useful for the differential diagnosis. Some specific dermoscopic structures help in the early identification of thick melanomas ( $\geq 0.8$  mm Breslow index), in order to optimize our patients' treatment.

#### **Objectives**

- To determine the impact of clinical features (age, sex, location, size) in the diagnosis of melanoma.
- To analyze the sensibility and specificity of dermoscopic melanocytic and melanoma-specific structures.
- To describe dermoscopic differences between melanomas and melanocytic nevi with histological atypia.

- To analyze the dermoscopic differences between thin and thick melanomas.
- To study the inter-observer reliability of dermoscopic structures.
- To develop a simplified algorithm for the diagnosis of melanoma and cutaneous malignant tumors.

## **Materials and methods**

This is a retrospective study which analyzed 741 dermoscopic images with histological confirmation obtained from the Melanoma Unit of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Clinical and dermoscopic features were evaluated by a blinded observer (E.R.L.) to develop two simplified algorithms for the diagnosis of melanoma and malignant tumors. A subset of 200 images were analyzed by five dermatologists to determine the interobserver agreement of each dermoscopic structure.

## **Results**

Age >60 years and diameter >10 mm showed statistically significant differences in the melanoma subgroup compared to other lesions. 84.5% melanomas presented  $\geq 3$  colors, 78% color asymmetry and 82.4% structure asymmetry. The dermoscopic structures that presented a higher Odds Ratio (OR) for melanoma diagnosis were blue-white veil, milky red areas, streaks, irregular blotches, atypical pigmented network, and shiny white streaks. All melanomas showed at least one dermoscopic melanoma-specific structure, with two or more structures present in 86.5%.

Melanomas showed a higher frequency of asymmetries, polychromia, atypical pigmented network, streaks, and shiny white streaks than melanocytic nevi with histological atypia ( $p \leq 0.05$ ).

The following dermoscopic structures were associated with thick melanomas (thickness  $\geq 0.8$  mm): red or pink, blue or gray, white, blue-white veil, shiny white streaks, irregular vessels, blue-black pigmentation, milky red areas, pseudolacunae, ulceration and rainbow pattern.

Inter-observer agreement between five dermatologists ranged between fair to moderate ( $K=0.3-0.5$  for most dermoscopic structures). Features that presented low

agreement included newly described entities such as blue-black pigmentation, structureless brown areas and prominent skin markings.

Two diagnostic algorithms were proposed to improve the diagnosis of malignancy. PASS algorithm considers only dermoscopic features such as polychromia, asymmetry and specific structures as a whole in order to lower the inter-observer variability. When challenged with our case series, this algorithm showed an area under the curve (AUC) in COR curves of 0.864 (95% CI 0.839-0.890) for the diagnosis of melanoma. This value was increased up to 0.918 (95% CI 0.896-0.940) when challenged with a subset of 597 melanocytic lesions. The AUC for overall malignancy was 0.883 (95% CI 0.858-0.908). The second algorithm was called AS-PASS and included clinical features (age, size) as well as the previously mentioned dermoscopic features. This algorithm showed an AUC in COR curves of 0.893 (95% CI 0.871-0.916) when challenged with our case series, and 0.947 (95% CI 0.931-0.964) when challenged with a subset of 597 melanocytic lesions. The AUC for overall malignancy for this algorithm was 0.914 (95% CI 0.893-0.934).

## Discussion

Age and size were the only clinical features associated with malignancy. Similar findings have been highlighted by previous reports supporting the inclusion of these criteria in diagnostic algorithms.

The presence of the melanocytic features of the First Step allowed the classification as melanocytic lesions in 97.5% melanocytic nevi and 92.7% melanomas. All melanoma-specific structures were statistically associated with melanoma diagnosis. The structures that showed a higher OR were blue-white veil, milky red areas, and streaks. Some recently described structures like structureless brown areas, prominent skin markings and blue-black pigmentation showed lower OR than classical criteria.

Melanoma *in situ* showed a higher frequency of polychromia ( $\geq 3$  colors), asymmetry of color and structures, atypical pigmented network, streaks, and shiny white streaks than melanocytic nevi with histological atypia. While their identification

increases the suspicion of malignancy, none of these features by itself can distinguish with total reliability between both entities.

Our findings expand the previous literature regarding the relation between melanoma-specific structures and Breslow index. Their identification could help the early selection of these patients for sentinel lymph node biopsy or the excision of the primary melanoma in a single procedure.

Inter-observer agreement analysis revealed that the identification of colors and asymmetries presented a higher concordance rate than most of the dermoscopic structures.

Considering these findings, we have developed two simplified algorithms for the diagnosis of malignancy. PASS algorithm includes polychromia, asymmetry of colors and structures, and some specific dermoscopic structures. This algorithm reaches a particularly good diagnostic performance, and its application is easier than other previous methods. AS-PASS algorithm adds two clinical features (age and size) to the previous ones to reach a higher diagnostic performance, at the expense of more complex calculation. Both algorithms showed an adequate performance for the detection of overall cutaneous malignancy.

## **Conclusions**

Through a detailed analysis of patterns, colors, and structures in a series of 741 dermoscopic images, we have selected a few specific clinical and dermoscopic features that have allowed us to develop two novel diagnostic algorithms. These algorithms have been tested with favorable results in a subset of 200 images. Further studies are required in the future to confirm their efficacy in a clinical scenario.



## ***Índice general***

<b>Índice de figuras</b>	<b>21</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>23</b>
<b>Abreviaturas y símbolos</b>	<b>27</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>29</b>
1.1. La dermatoscopia y la problemática del método	31
1.2. Algoritmos diagnósticos de melanoma mediante dermatoscopia	32
1.2.1. Método diagnóstico en dos Etapas	33
1.2.2. Método diagnóstico en dos Etapas modificado	34
1.2.3. Análisis por patrones	36
1.2.4. Regla ABCD dermatoscópica	37
1.2.5. Método de Menzies	39
1.2.6. Listado de los 7 puntos de Argenziano	40
1.2.7. Listado de los 3 puntos	41
1.2.8. Regla AC dermatoscópica	43
1.2.9. Algoritmo CASH	43
1.2.10. Algoritmo TADA	44
1.2.11. Método del caos y las pistas	46
1.2.12. Algoritmo clínico-dermatoscópico <i>iDScore</i>	47
<b>2. Hipótesis</b>	<b>49</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>53</b>
<b>4. Material y métodos</b>	<b>57</b>
4.1. Selección de imágenes	59
4.1.1. Criterios de inclusion	59
4.1.2. Criterios de exclusion	59
4.2. Estudio descriptivo global	60
4.2.1. Datos epidemiológicos	60
4.2.2. Datos clínicos	61
4.2.3. Datos histológicos	61
4.2.4. Datos dermatoscópicos	62



5.2.3.1.	Colores	78
5.2.3.2.	Asimetría de colores	80
5.2.3.3.	Asimetría de estructuras	80
5.2.3.4.	Estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica	81
5.2.3.5.	Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma	82
5.2.3.6.	Otras estructuras dermatoscópicas	84
5.2.3.7.	Morfología de vasos sanguíneos en melanomas	85
5.2.3.8.	Análisis de las diferencias dermatoscópicas entre melanomas <i>in situ</i> y nevus melanocíticos con atipia	85
5.2.3.9.	Estimación del espesor tumoral (índice de Breslow) en función de variables dermatoscópicas	89
5.2.3.9.1.	Relación de frecuencias según espesor	89
5.2.3.9.2.	Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos según espesor	91
5.2.3.9.3.	Razón de probabilidades según espesor	93
5.3.	Análisis de concordancia	95
5.4.	Propuesta de algoritmos para el diagnóstico de malignidad	99
5.4.1.	Algoritmo PASS	101
5.4.1.1.	Diagnóstico de melanoma	101
5.4.1.2.	Diagnóstico de tumor maligno	104
5.4.2.	Algoritmo AS-PASS	105
5.4.2.1.	Diagnóstico de melanoma	105
5.4.2.2.	Diagnóstico de tumor maligno	108
5.4.3.	Aplicabilidad de los algoritmos propuestos	111
6.	<b>Discusión</b>	<b>113</b>
6.1.	Impacto de variables clínicas y epidemiológicas en el diagnóstico de melanoma maligno	115
6.1.1.	Edad	115
6.1.2.	Sexo	116
6.1.3.	Diámetro tumoral	117
6.1.4.	Localización anatómica	118

<b>6.2. Rendimiento de los criterios de lesión melanocítica de la Primera Etapa</b>	<b>118</b>
<b>6.3. Rendimiento de las estructuras dermatoscópicas específicas en el diagnóstico de melanoma</b>	<b>120</b>
<b>6.4. Diferencias clínicas y dermatoscópicas entre melanomas <i>in situ</i> y nevus melanocíticos con atipia histológica</b>	<b>123</b>
<b>6.4.1. Criterios epidemiológicos y clínicos</b>	<b>123</b>
<b>6.4.2. Colores</b>	<b>124</b>
<b>6.4.3. Estructuras dermatoscópicas</b>	<b>124</b>
<b>6.4.3.1. Retículo pigmentado atípico</b>	<b>125</b>
<b>6.4.3.2. Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	<b>126</b>
<b>6.4.3.3. Regresión dermatoscópica</b>	<b>126</b>
<b>6.4.3.4. Otras estructuras</b>	<b>127</b>
<b>6.5. Diferencias dermatoscópicas entre melanomas de espesor menor de 0.8 mm y mayor o igual a 0.8 mm</b>	<b>128</b>
<b>6.5.1. Comparativa frente a estudios previos</b>	<b>128</b>
<b>6.5.2. Aplicaciones del diagnóstico preoperatorio de espesor tumoral</b>	<b>132</b>
<b>6.6. Concordancia inter-observador de criterios de lesión melanocítica y estructuras dermatoscópicas de melanoma</b>	<b>133</b>
<b>6.7. Algoritmos diagnósticos: un nuevo método</b>	<b>136</b>
<b>6.7.1. Algoritmos PASS y AS-PASS</b>	<b>136</b>
<b>6.7.2. Comparativa entre algoritmos</b>	<b>137</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>145</b>
<b>ANEXO A: Referencias bibliográficas</b>	<b>149</b>
<b>ANEXO B: Glosario de términos</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO C: Publicaciones y presentaciones del estudio</b>	<b>175</b>

## ***Índice de figuras***

1. Método diagnóstico en dos Etapas.
2. Método diagnóstico en dos Etapas modificado.
3. Análisis de melanoma mediante regla ABCD. Asimetría de ejes (A=2) y terminación abrupta del pigmento en periferia (B=8).
4. Algoritmo TADA para el triaje de cáncer cutáneo.
5. Estructuras dermatoscópicas del “nuevo” análisis de patrones.
6. Distribución de la serie de 741 casos según edad.
7. Distribución de la serie de 741 casos según colores.
8. Distribución de la serie de 741 casos según asimetría de colores.
9. Distribución de la serie de 741 casos según asimetría de estructuras
10. Morfología de vasos sanguíneos en la serie de 741 casos.
11. Distribución de número de colores en el subgrupo de melanomas.
12. Relación de asimetría de colores en melanomas.
13. Relación de asimetría de estructuras en el subgrupo de melanomas.
14. Morfología de vasos sanguíneos en el subgrupo de melanomas.
15. Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma en los algoritmos PASS y AS-PASS.
16. Curvas ROC basadas en puntuación de 0 a 5 (algoritmo PASS) para el diagnóstico de melanoma. A, AUC 0.864 (cohorte lesiones melanocíticas y no melanocíticas). B, AUC 0.918 (cohorte lesiones melanocíticas).
17. Curva ROC basada en puntuación de 0 a 5 (algoritmo PASS) para el diagnóstico de tumor maligno. AUC 0.883 (CI 95% 0.858-0.908).
18. Curvas ROC basadas en puntuación de 0 a 18 (algoritmo AS-PASS) para el diagnóstico de melanoma. A, AUC 0.879 (cohorte lesiones melanocíticas y no melanocíticas). B, AUC 0.937 (cohorte lesiones melanocíticas).
19. Curva ROC basada en puntuación de 0 a 18 (algoritmo AS-PASS) para el diagnóstico de tumor maligno. AUC 0.914 (CI 95% 0.893-0.934).
20. Estructuras dermatoscópicas con asociación estadísticamente significativa con melanomas finos y gruesos



## ***Índice de tablas***

1. Resultados de estudios comparativos de diagnóstico de melanoma con y sin dermatoscopia.
2. Diez estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma.
3. Regla ABCD dermatoscópica para el diagnóstico de melanoma.
4. Método de Menzies para el diagnóstico de melanoma.
5. Listado de los 7 puntos de Argenziano.
6. Listado de los 7 puntos de Argenziano revisada.
7. Listado de los 3 puntos para el triaje de cáncer cutáneo.
8. Listado de los 4 puntos para el triaje de cáncer cutáneo.
9. Algoritmo CASH para el diagnóstico de melanoma.
10. Algoritmo clínico-dermatoscópico iDScore.
11. Distribución de grupos diagnósticos en la serie de 741 casos.
12. Estructuras de lesión melanocítica en la serie de 741 casos.
13. Estructuras específicas de melanoma en la serie de 741 casos.
14. Estructuras específicas de carcinoma basocelular en la serie de 741 casos.
15. Estructuras específicas de lentigo solar y queratosis seborreica en la serie de 741 casos.
16. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las variables de colores.
17. Estructuras de lesión melanocítica en el subgrupo de melanomas. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las estructuras específicas de lesión melanocítica
18. Estructuras específicas de melanoma en el subgrupo de melanomas ordenadas por frecuencia. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las estructuras específicas de melanoma.
19. OR de las variables dermatoscópicas asociadas a melanoma analizadas en el estudio ordenadas en orden descendente.
20. Variables clínicas y epidemiológicas en melanomas *“in situ”* y nevus melanocíticos con atipia histológica.
21. Relación de frecuencias de colores y estructuras dermatoscópicas en nevus melanocíticos atípicos y melanomas.

22. Sensibilidad, especificidad y razón de probabilidades de colores y estructuras para el diagnóstico de melanoma en una cohorte de lesiones pigmentadas equívocas
23. Variables clínicas y epidemiológicas en función de la profundidad de invasión.
24. Relación de frecuencias de colores en función de la profundidad de invasión.
25. Relación de frecuencias de estructuras en función de la profundidad de invasión.
26. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los colores y las asimetrías para la detección de espesor mayor o igual a 0.8 mm.
27. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las estructuras para la detección de espesor mayor o igual a 0.8 mm.
28. Razón de probabilidades de los colores y asimetrías según espesor menor o mayor o igual a 0.8 mm.
29. Razón de probabilidades de las estructuras según espesor menor o mayor o igual a 0.8 mm.
30. Asociación entre variables dermatoscópicas y espesor de Breslow.
31. Distribución de grupos diagnósticos en la serie de 200 casos.
32. Análisis de concordancia mediante el índice Kappa de Cohen.
33. Análisis de concordancia mediante el índice Kappa de Fleiss.
34. Grado de concordancia para colores y estructuras dermatoscópicas entre cinco observadores.
35. Algoritmo PASS para el diagnóstico dermatoscópico de malignidad.
36. Algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de malignidad.
37. Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma de los algoritmos PASS y ASAP.
38. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo PASS para el diagnóstico de melanoma.
39. Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica e índice de Youden en algoritmo PASS para diagnóstico de melanoma.
40. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo PASS para el diagnóstico de tumor maligno.
41. Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica e índice de Youden en algoritmo PASS para diagnóstico de maligno.



42. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de melanoma.
43. Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica e índice de Youden en algoritmo AS-PASS para diagnóstico de melanoma.
44. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de tumor maligno.
45. Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica e índice de Youden en algoritmo AS-PASS para diagnóstico de maligno.
46. Parámetros estadísticos asociados al diagnóstico de melanoma mediante el algoritmo PASS y AS-PASS en la muestra de 600 valoraciones dermatoscópicas.
47. Parámetros estadísticos asociados al diagnóstico de tumor maligno mediante el algoritmo PASS y AS-PASS en la muestra de 600 valoraciones dermatoscópicas.
48. Excepciones a los criterios de la Primera Etapa.
49. Valores máximos de sensibilidad, especificidad y OR de estructuras dermatoscópicas en publicaciones previas.
50. Grado de correlación inter-observador e intra-observador en algoritmos diagnósticos según la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia.
51. Sensibilidad y especificidad de algoritmos diagnósticos en la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia del año 2000.
52. Comparativa entre algoritmos en el estudio de Carrera, *et al.*
53. Rango de sensibilidad (S), especificidad (E) y AUC para el diagnóstico de melanoma según diferentes algoritmos en estudios publicados hasta la fecha.



## ***Abreviaturas y símbolos***

AUC: Área bajo la curva.

CI: Intervalo de confianza.

E: Especificidad

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

IDS: *International Dermoscopy Society*.

MEL: Microscopía de epiluminiscencia.

MDDE: Método Diagnóstico en Dos Etapas

MM: Melanoma maligno

MSLT-II: *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*.

NM: Nevus melanocítico

NS: No significativo.

OR: Razón de probabilidades (*Odds Ratio*).

ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

S: Sensibilidad

TADA: *Triage amalgamated dermoscopic algorithm*.

TDS: *Total dermoscopy score*.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.



## ***1. Introducción***



## 1.1 La dermatoscopia y la problemática del método

La dermatoscopia o microscopia de epiluminiscencia (MEL) es una técnica diagnóstica visual y práctica que permite una valoración “*in vivo*” o no invasiva de las lesiones cutáneas de un paciente.<sup>1-3</sup> Mediante la ayuda de una lente de aumento y una fuente de luz polarizada o no polarizada, la dermatoscopia permite la visualización de características morfológicas que no son visibles a la inspección ocular.<sup>4-5</sup> Por lo tanto, actúa como un puente de unión entre el examen clínico inmediato (macroscópico) y la histología (microscópica), la cual nos aporta definitivamente el diagnóstico de certeza.<sup>1-2</sup> Esta exploración “submacroscópica”, desarrollada en las últimas tres décadas, ha demostrado ser tan útil que actualmente se ha incorporado a la práctica clínica de la mayor parte de dermatólogos y también a su programa formativo.

Mediante el estudio de determinados colores, patrones y estructuras, numerosos estudios en los últimos años han demostrado que la dermatoscopia es capaz de mejorar la precisión y confianza diagnóstica de melanoma en un rango de 10 a 27% respecto a la exploración visual (Tabla 1).<sup>6-10</sup>

La utilidad de esta técnica radica no sólo en el aumento de precisión diagnóstica, sino también en reducir la necesidad de biopsias y extirpaciones quirúrgicas innecesarias.<sup>11</sup> El coste económico y el impacto psicológico asociado a una intervención quirúrgica son factores que se han visto reducidos en gran medida desde la introducción de la dermatoscopia en la Dermatología.<sup>12</sup>

Hasta el momento se han publicado diversos algoritmos diagnósticos cuya finalidad ha sido la de facilitar un criterio estándar, objetivo y uniforme, a la hora de analizar lesiones cutáneas atípicas y que sea independiente de la experiencia previa del observador. Todos estos métodos analizan la presencia o ausencia de diferentes patrones y estructuras dermatoscópicas de la lesión en cuestión, y algunos de ellos, como el *iDScore*, también tienen en cuenta parámetros no dermatoscópicos como el tamaño de la lesión, la localización, la edad o el sexo.

**Tabla 1. Resultados de estudios comparativos de diagnóstico de melanoma con y sin dermatoscopia.**

	Muestra (n)	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
		Clínica	Dermatoscopia	Clínica	Dermatoscopia
Benelli <i>et al.</i> , 1999 <sup>13</sup>	401	67	80	79	89
Binder <i>et al.</i> , 1995 <sup>14</sup>	240	58	68	91	91
Binder <i>et al.</i> , 1997 <sup>15</sup>	100	73	73	70	78
Carli <i>et al.</i> , 1998 <sup>16</sup>	15	42	75	78	89
Cristofolini <i>et al.</i> , 1994 <sup>17</sup>	220	85	88	75	79
Dummer <i>et al.</i> , 1993 <sup>18</sup>	824	65	96	93	98
Krähn <i>et al.</i> , 1998 <sup>19</sup>	80	79	90	78	93
Lorentzen <i>et al.</i> , 1999 <sup>20</sup>	232	77	82	89	94
Nachbar <i>et al.</i> , 1994 <sup>21</sup>	172	84	93	84	91
Soyer <i>et al.</i> , 1995 <sup>22</sup>	159	94	94	82	82
Stanganelli <i>et al.</i> , 1998 <sup>23</sup>	20	55	73	79	73
Stanganelli <i>et al.</i> , 2000 <sup>24</sup>	3329	67	93	99	100
Westerhoff <i>et al.</i> , 2000 <sup>25</sup>	100	63	76	54	58

Sin embargo, la aplicación de la mayoría de estos algoritmos precisa de la memorización de una serie de criterios y valores que dificultan su aplicación en la consulta diaria. Además, numerosos estudios han demostrado una baja concordancia y reproducibilidad en la identificación de estructuras dermatoscópicas entre diferentes observadores. Estas diferencias resultan más acusadas cuanto menor es la experiencia del observador, por lo tanto, se trata de una técnica explorador-dependiente<sup>26</sup>.

## 1.2 Algoritmos diagnósticos de melanoma mediante dermatoscopia



A continuación, se exponen los algoritmos para el diagnóstico dermatoscópico de melanoma desarrollados hasta la fecha. Todos ellos han demostrado su utilidad en el diagnóstico de melanoma en mayor o menor medida. Sin embargo, cada método presenta unas determinadas características, ventajas y limitaciones que conviene conocer antes de su aplicación.

### 1.2.1 Método diagnóstico en dos Etapas

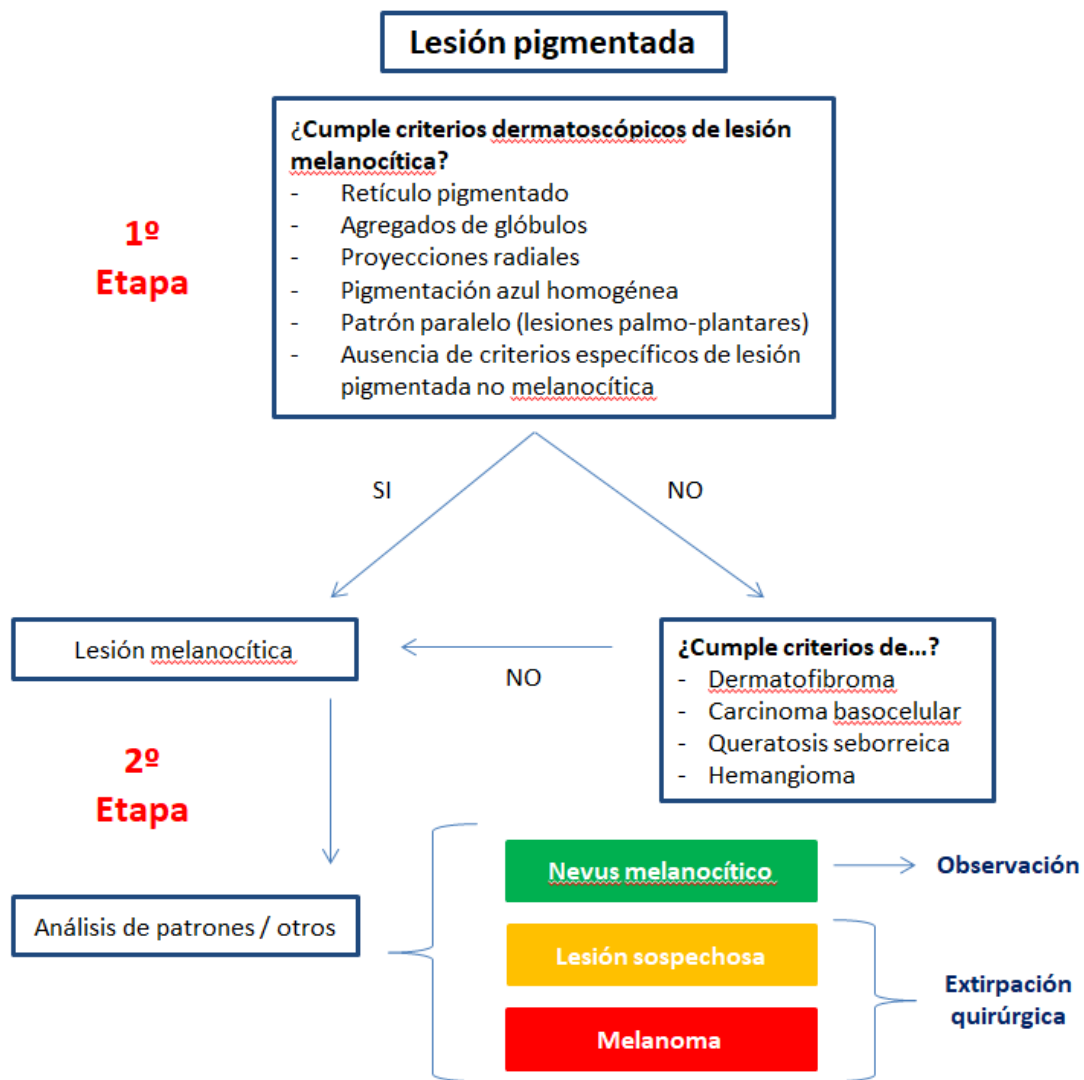
El Método diagnóstico en dos Etapas (MDDE) fue propuesto en la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia del año 2000 como método para el diagnóstico dermatoscópico de melanoma.<sup>27-28</sup> Está basado en dos niveles de decisión que permiten maximizar la sensibilidad de detección de melanoma (Figura 1):

- **Primera etapa:** ¿Se trata de una lesión melanocítica? ¿Presenta alguno de los cinco criterios establecidos de lesión melanocítica?
  - Retículo pigmentado
  - Agregados de glóbulos
  - Proyecciones radiales
  - Pigmentación azul homogénea
  - Patrón paralelo (exclusivamente en lesiones palmo-plantares)

En caso de que no cumpliera ninguno de estos criterios, se debe valorar la presencia de estructuras dermatoscópicas asociadas a dermatofibroma, carcinoma basocelular, queratosis seborreica y hemangioma.<sup>29-32</sup> Si no presentara ninguna de estas estructuras, se debe considerar lesión indeterminada y requiere seguimiento estrecho o estudio histológico ya que no se puede descartar el diagnóstico de melanoma.

- **Segunda etapa:** Si una lesión es melanocítica, ¿es benigna, sospechosa o maligna? Para este propósito se han empleado diferentes algoritmos diagnósticos como el análisis de patrones, la regla del ABCD dermatoscópico, el método de Menzies y el listado de los 7 puntos que se desarrollan más adelante.

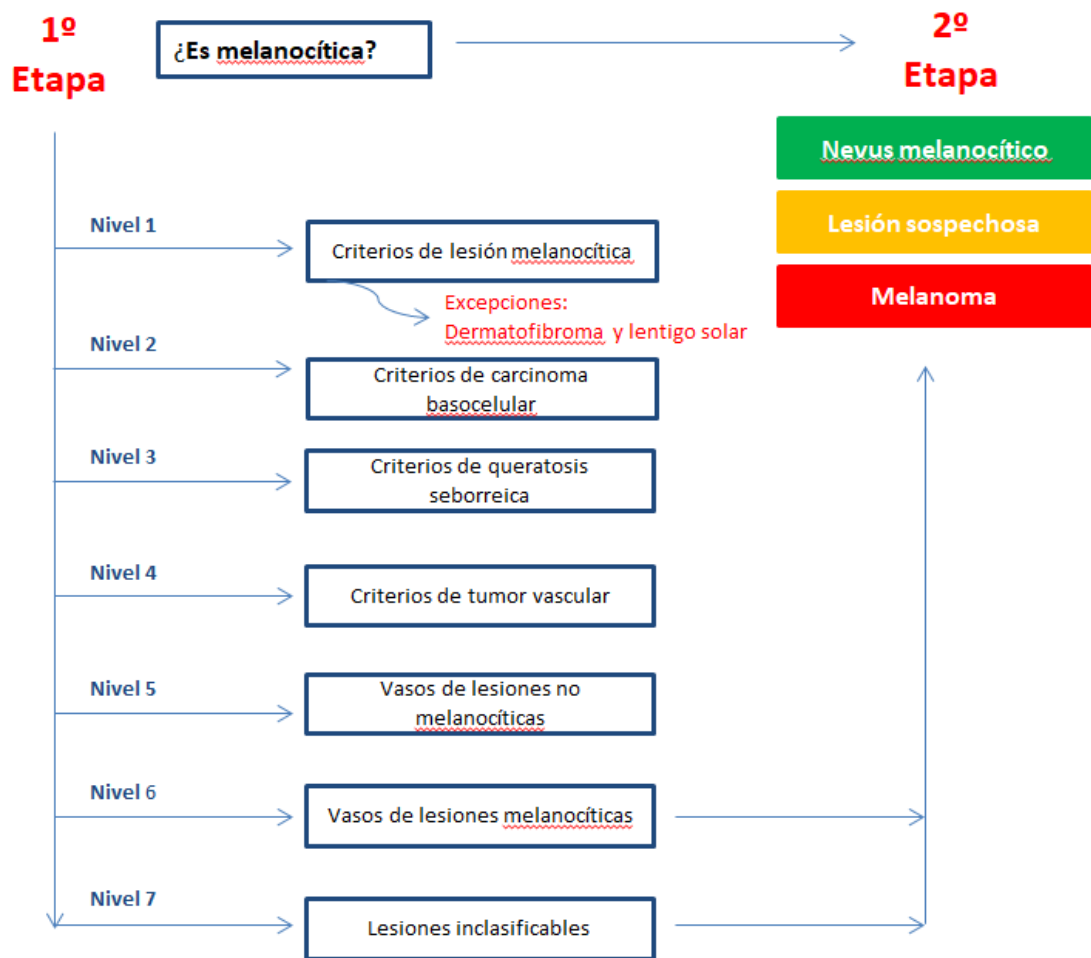
Figura 1. Método diagnóstico en dos Etapas.



### 1.2.2 Método diagnóstico en dos Etapas modificado

El MDDE clásico mostraba dificultades a la hora de identificar neoplasias cutáneas amelanóticas e hipomelanóticas ya que estas no suelen presentar ninguno de los cinco criterios clásicos de lesión melanocítica. Es por ello que en el año 2010 Marghoob *et al.*, introdujeron una serie de modificaciones en el algoritmo de la Primera Etapa.<sup>33</sup> Por primera vez se reconoció la importancia de la morfología, distribución y disposición de los vasos sanguíneos a la hora de identificar lesiones cutáneas melanocíticas y no melanocíticas en los niveles de decisión 5 y 6.<sup>34-38</sup>

Figura 2. Método diagnóstico en dos Etapas modificado.



Las estructuras dermatoscópicas asociadas a cada nivel de decisión, a valorar secuencialmente en este método, son las siguientes:

- **Nivel 1 (criterios de lesión melanocítica):**
  - Retículo pigmentado típico o atípico. Se consideran sus variantes morfológicas (retículo pigmentado negativo y haces ramificados) y por localización (pseudorretículo facial, patrón paralelo palmo-plantar y de mucosas). Aunque también está presente en el lentigo solar y el dermatofibroma, lo que se considera una excepción a la norma.
  - Puntos y glóbulos marrones agrupados.
  - Proyecciones.
  - Pigmentación azul homogénea.

- **Nivel 2 (criterios de carcinoma basocelular):** nidos ovoides azul-gris, glóbulos azul-gris múltiples, áreas en hoja de arce, ruedas de carro, estructuras concéntricas, múltiples puntos gris-azulados enfocados, áreas brillantes blanco-rosadas, telangiectasias arboriformes o finas superficiales, erosiones múltiples o ulceración y crisálidas o líneas blancas cortas.
- **Nivel 3 (criterios de queratosis seborreica):** tapones foliculares, quistes de milium, estructuras en huella digital, fisuras y crestas (patrón cerebriforme), borde mordido o apolillado, márgenes bien definidos y vasos en horquilla.
- **Nivel 4 (criterios de lesión vascular):** lagunas rojas, azules o negras.
- **Nivel 5 (vasos en lesiones no melanocíticas):** vasos en collar de perlas (sugestivos de acantoma de células claras), vasos en horquilla periféricos con halo (queratosis seborreicas y queratoacantomas), vasos glomerulares agrupados “en racimo” (carcinoma epidermoide *in situ*), y vasos en corona (hiperplasias sebáceas y moluscos contagiosos).
- **Nivel 6 (vasos en lesiones melanocíticas):** vasos en coma (nevus melanocíticos) y patrón vascular polimorfo (2 o más tipos morfológicos de vasos en una lesión).
- **Nivel 7 (lesión inclasificable o inespecífica):** ausencia de todos los criterios anteriores. En este caso, se recomienda seguimiento estrecho o biopsia al no poder descartarse el diagnóstico de melanoma.

### 1.2.3 Análisis de patrones

El análisis de patrones se describió por primera vez en 1987 por Pehamberger *et al.* a partir de un estudio pormenorizado de 3000 lesiones pigmentadas.<sup>39-40</sup> Este método diagnóstico se basa en la identificación global de patrones de benignidad típicos de nevus melanocíticos (reticular, globular, homogéneo).<sup>41</sup> Los melanomas, por el contrario, se caracterizan por presentar un patrón multicomponente o alguna estructura dermatoscópica específica de melanoma que orienta al diagnóstico (Tabla 2).<sup>42</sup>

**Tabla 2. Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma.**

Retículo pigmentado atípico	Velo azul blanquecino
Puntos y glóbulos irregulares	Estructuras de regresión
Proyecciones irregulares	Manchas hiperpigmentadas irregulares
Retículo negativo	Áreas marrones sin estructuras
Líneas blancas cortas (crisálidas)	Vasos atípicos o lineales irregulares

En manos de expertos, este algoritmo permite obtener una mejor exactitud en el diagnóstico de melanoma en comparación con otros algoritmos analíticos (basados en la identificación y ponderación de determinadas estructuras dermatoscópicas como la regla ABCD, el método de Menzies o el listado de 7 puntos de Argenziano). No obstante, su dominio requiere una experiencia acumulada que lo hace menos fiable para dermatólogos con poca experiencia previa en dermatoscopia.

#### **1.2.4 Regla ABCD dermatoscópica**

Descrito por primera vez en 1994 por Stolz, *et al.*, se trata del primer algoritmo analítico creado para el diagnóstico diferencial de lesiones melanocíticas benignas y malignas.<sup>43-46</sup> La regla del ABCD dermatoscópica está basada en el ABCD clínico, y está diseñado para facilitar la detección de melanoma por clínicos con experiencia limitada.

Mediante la identificación de unos criterios específicos, la puntuación obtenida en cada apartado se pondera matemáticamente con un factor de corrección y se suma posteriormente para obtener una puntuación total (TDS o *total dermoscopy score*) que indica riesgo de malignidad (Tabla 3). El intervalo de 4.8-5.45 indicaría lesión sospechosa, y el valor >5.45 el diagnóstico dermatoscópico de probable melanoma. Algunos autores han sugerido tener en cuenta un criterio adicional de evolución (E) para aumentar la sensibilidad diagnóstica, al igual que en el ABCD clínico.<sup>47</sup>

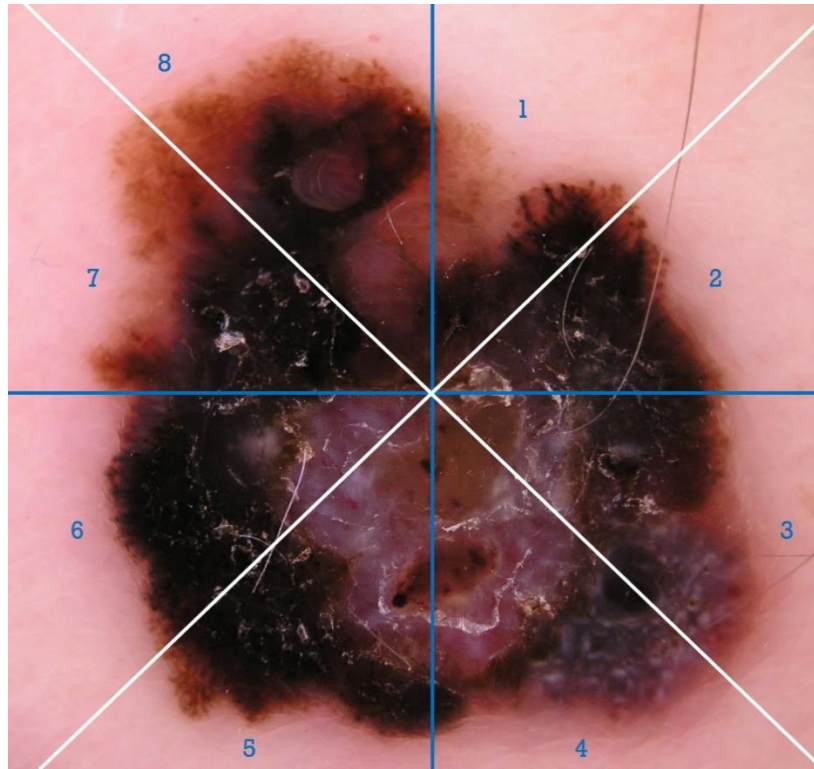
Un ejemplo de valoración mediante este algoritmo se presenta en la Figura 3. Es importante tener en cuenta que la asimetría en este algoritmo incluye la valoración del contorno, además de los colores y estructuras, al contrario que en otros algoritmos que han sido desarrollados posteriormente.

En contra de este algoritmo, el cálculo matemático y el tiempo de valoración por lesión pueden complicar su aplicación en la práctica clínica diaria. Existen lesiones que pueden mostrar un TDS erróneamente elevado y no son valorables por este método, como nevus azules, nevus intradérmicos, nevus de Spitz, nevus congénitos, nevus recurrentes y nevus Spilus. Además, su fiabilidad disminuye ante lesiones de pequeño tamaño (<3-4 mm) ya que estas lesiones tienden a ser simétricas y sus bordes poco valorables.<sup>48</sup> Tampoco está diseñado para el estudio de lesiones faciales, palmo-plantares o de mucosas, lo que supone una limitación adicional de este método.

**Tabla 3. Regla ABCD dermatoscópica para el diagnóstico de melanoma.**

<b>Criterio dermatoscópico</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Factor de corrección</b>
<b>(A)simetría de contorno, colores y estructuras:</b> en 2 ejes perpendiculares	0-2	x 1.3
<b>(B)ordes:</b> terminación abrupta del pigmento en periferia a valorar en 8 segmentos	0-8	x 0.1
<b>(C)colores:</b> (blanco, rojo, marrón claro, marrón oscuro, azul-gris, negro)	1-6	x 0.5
<b>Estructuras (D)ermatoscópicas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retículo pigmentado</li> <li>- Áreas homogéneas sin estructuras</li> <li>- Haces ramificados</li> <li>- Puntos</li> <li>- Glóbulos</li> </ul>	1-5	x 0.5
<p><b>Puntuación total (TDS):</b></p> <p style="text-align: center;"><b>A+B+C+D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;4.75: lesión benigna</li> <li>- 4.8-5.45: lesión sospechosa</li> <li>- &gt;5.45: melanoma</li> </ul> <p>Si puntuación intermedia (4.75-5.45) con presencia de vascularización, regresión o pseudópodos: considerar alta sospecha de melanoma</p>		

**Figura 3. Análisis de melanoma mediante regla ABCD. Asimetría de ejes (A=2) y terminación abrupta del pigmento en periferia (B=8).**



### **1.2.5 Método de Menzies**

El método de Menzies es un algoritmo analítico que aglutina criterios negativos y positivos para el diagnóstico de malignidad (Tabla 4). Se trata de variables categóricas (presentes o ausentes), a diferencia del anterior, lo que reduce la variabilidad intra e inter-observador en las valoraciones dermatoscópicas.

Para clasificar una lesión como sospechosa, esta debe ser asimétrica, con dos o más colores, y presentar alguna de las 9 características de melanoma seleccionadas por el autor. Los colores para identificar en este algoritmo son seis: marrón claro, marrón oscuro, negro, azul, gris y rojo. Hay que tener en cuenta que, a diferencia del anterior y los algoritmos posteriores, no considera el color blanco.<sup>49</sup>

Este algoritmo ha demostrado una alta sensibilidad para el diagnóstico de melanoma (92%), tanto en manos de expertos como inexpertos. Sin embargo, su diseño incluyó estrictamente solo melanomas invasivos y ningún melanoma *in situ*. Es por ello que presenta limitaciones en fases iniciales de la enfermedad, siendo éstas realmente las más susceptibles de beneficiarse de una valoración dermatoscópica.<sup>49-50</sup>

**Tabla 4. Método de Menzies para el diagnóstico de melanoma.**

<b>Criterios negativos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simetría de patrón (todos los ejes)</li> <li>- Monocromía</li> </ul>
<b>Criterios positivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Velo azul-blanquecino</li> <li>- Múltiples puntos marrones</li> <li>- Pseudópodos</li> <li>- Proyecciones radiales</li> <li>- Hipopigmentación cicatricial</li> <li>- Puntos o glóbulos negros periféricos</li> <li>- Policromía (5-6 colores)</li> <li>- Puntos azul-gris múltiples</li> <li>- Retículo ensanchado</li> </ul>
<b>Sospecha de melanoma (debe cumplir ambos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de criterios negativos</li> <li>- Presencia de <math>\geq 1</math> criterios positivos</li> </ul>

### 1.2.6 Listado de los 7 puntos de Argenziano

Descrita en el año 1998 por Argenziano *et al.*<sup>51</sup>, el listado de los 7 puntos es un algoritmo analítico de variables categóricas que corresponden exclusivamente a estructuras dermatoscópicas específicas. Posteriormente se pondera en criterios mayores y menores para obtener una puntuación total (Tabla 5). Se diseñó mediante el análisis multivariante de una cohorte de nevus atípicos y melanomas por lo que sólo puede aplicarse frente a lesiones melanocíticas (2º etapa del MDDE).<sup>51</sup>

En el año 2011, se presentó una versión revisada del mismo algoritmo en el cual se eliminó el sistema de ponderación (Tabla 6). En esta versión revisada, la presencia de cualquiera de los 7 criterios se considera suficiente para otorgar una sospecha de malignidad y recomendar el estudio histológico.<sup>52</sup> De esta forma aumenta la sensibilidad del diagnóstico en manos de dermatoscopistas inexpertos, a expensas de mantener una baja especificidad (45-48%) en comparación con otros algoritmos.<sup>53-</sup>



**Tabla 5. Listado de los 7 puntos de Argenziano.**

<b>Criterios mayores</b> (2 puntos cada uno)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retículo pigmentado atípico</li> <li>- Velo azul-blanquecino</li> <li>- Patrón vascular atípico</li> </ul>
<b>Criterios menores</b> (1 punto cada uno)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proyecciones irregulares</li> <li>- Puntos y/o glóbulos irregulares</li> <li>- Manchas hiperpigmentadas irregulares</li> <li>- Estructuras asociadas a regresión</li> </ul>
<b>Puntuación total</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;3 puntos: lesión benigna</li> <li>- ≥3 puntos: sospecha de melanoma</li> </ul>

**Tabla 6. Listado de los 7 puntos de Argenziano revisado.**

<b>Criterios dermatoscópicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retículo pigmentado atípico</li> <li>- Velo azul-blanquecino</li> <li>- Patrón vascular atípico</li> <li>- Proyecciones irregulares</li> <li>- Puntos y/o glóbulos irregulares</li> <li>- Manchas hiperpigmentadas irregulares</li> <li>- Estructuras asociadas a regresión</li> </ul>
<b>Puntuación total</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 puntos: lesión benigna</li> <li>- ≥1 puntos: sospecha de melanoma</li> </ul>

### 1.2.7 Listado de los 3 puntos

El listado de los 3 puntos es un algoritmo analítico de cribado desarrollado para su aplicación por parte de dermatoscopistas con escasa o nula experiencia en dermatoscopia para la detección precoz de tumores cutáneos malignos (melanoma o carcinoma basocelular pigmentado).<sup>55-57</sup>

Se basa en la identificación por parte del observador de tres variables categóricas que han demostrado una moderada concordancia inter-observador: asimetría de colores y estructuras, retículo atípico y estructuras azul blanquecinas (Tabla 7). De tal forma, este algoritmo ha demostrado alcanzar una sensibilidad y especificidad cercana a la de otros algoritmos más complejos incluso en etapas iniciales de aprendizaje (mejoría respecto a exploración únicamente visual en sensibilidad de 54.1% a 79.0%, y en especificidad de 71.3% a 71.8%).<sup>57</sup> Como punto negativo, no permite la detección de melanomas amelanóticos e hipomelanóticos de forma fiable, al no cumplir a menudo ninguno de los tres criterios.

**Tabla 7. Listado de los 3 puntos para el triaje de cáncer cutáneo.**

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Asimetría</b>	Distribución asimétrica de colores y estructuras dermatoscópicas en uno o dos ejes	1
<b>Retículo atípico</b>	Retículo pigmentado formado por orificios irregulares y líneas gruesas	1
<b>Estructuras azul blanquecinas</b>	Cualquier tipo de combinación de velo azul-blanquecino y estructuras de regresión	1
<b>Puntuación total</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 criterio: seguimiento</li> <li>- 2 o 3 criterios: extirpación y estudio histológico</li> </ul>	

En 2016, Di Meo *et al.*<sup>58</sup> propusieron una modificación a este algoritmo para acercar su precisión diagnóstica a la de otros algoritmos más complejos. Este autor duplicó la importancia del parámetro de simetría mediante la valoración en dos ejes y definió el listado de los 4 puntos (Tabla 8). De esta forma la aplicación de este nuevo algoritmo mostró en su serie de imágenes un aumento del 23% de sensibilidad (83%) y del 7% de especificidad (89%) respecto a la regla de los 3 puntos.<sup>58</sup>

**Tabla 8. Listado de los 4 puntos para el triaje de cáncer cutáneo.**

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Asimetría de colores y estructuras</b>	- En un eje	1
	- En dos ejes	1
<b>Retículo atípico</b>	Retículo pigmentado formado por orificios irregulares y líneas gruesas	1
<b>Estructuras azul blanquecinas</b>	Cualquier tipo de combinación de velo azul-blanquecino y estructuras de regresión	1
<b>Puntuación total</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 o 2 criterios: seguimiento</li> <li>- 3 o 4 criterios: extirpación y estudio histológico</li> </ul>	

### **1.2.8 Regla AC dermatoscópica**

La regla AC (asimetría, variación de color) fue propuesta por Lutrell *et al.* en 2011.<sup>59</sup> Se trata de una versión muy simplificada de los algoritmos anteriores, y dirigida al cribado de imágenes dermatoscópicas por parte de la población general, fuera del ámbito sanitario.<sup>60</sup> Mide en una escala visual analógica (de 0 a 10) el grado de asimetría y colores. Permite clasificar las lesiones en sospechosas o no sospechosas con una sensibilidad y especificidad aceptables, superiores a las de la exploración visual.

Sin embargo, la escasa disponibilidad de dermatoscopios por parte de la población general ha limitado la aplicación de esta regla y no ha tenido el impacto que pretendían sus autores.

### **1.2.9 Algoritmo CASH**

El algoritmo CASH se trata de una versión simplificada del análisis de patrones para hacerlo más accesible al dermatoscopista en formación. Como novedad incluye un criterio que no está presente en los anteriores algoritmos analíticos: el desorden arquitectural.<sup>61-62</sup>

**Tabla 9. Algoritmo CASH para el diagnóstico de melanoma.**

<b>Criterio dermatoscópico</b>	<b>Puntuación</b>
<b>(C)olores:</b> marrón claro, marrón oscuro, negro, rojo, blanco, azul	1-6
<b>Desorden (A)rquitectural:</b> ausente (0), moderado (1), marcado (2).	0-2
<b>(S)imetría:</b> biaxial (0), monoaxial (1), ninguna (2)	0-2
<b>(H)omo o heterogeneidad:</b> presencia de estructuras: Retículo, puntos/glóbulos, manchas, regresión, proyecciones, velo azul blanquecino y patrón vascular polimorfo	0-7
<b>Puntuación total:</b> - <8 puntos: lesión benigna <b>(C+A+S+H)</b> - ≥8 puntos: sospecha de melanoma	

La arquitectura de una lesión se refiere a la percepción global de la organización de estructuras y colores en una lesión (“*Gestalt*”). Los nevus melanocíticos tienen una arquitectura ordenada mientras que los melanomas tienden a desarrollar formas más abigarradas. El grado de desorden arquitectural se puntúa de ausente a marcado y se suma al resto de criterios para dar una puntuación mínima de 2 a un máximo de 17 (Tabla 9).<sup>61-62</sup>

### 1.2.10 Algoritmo TADA

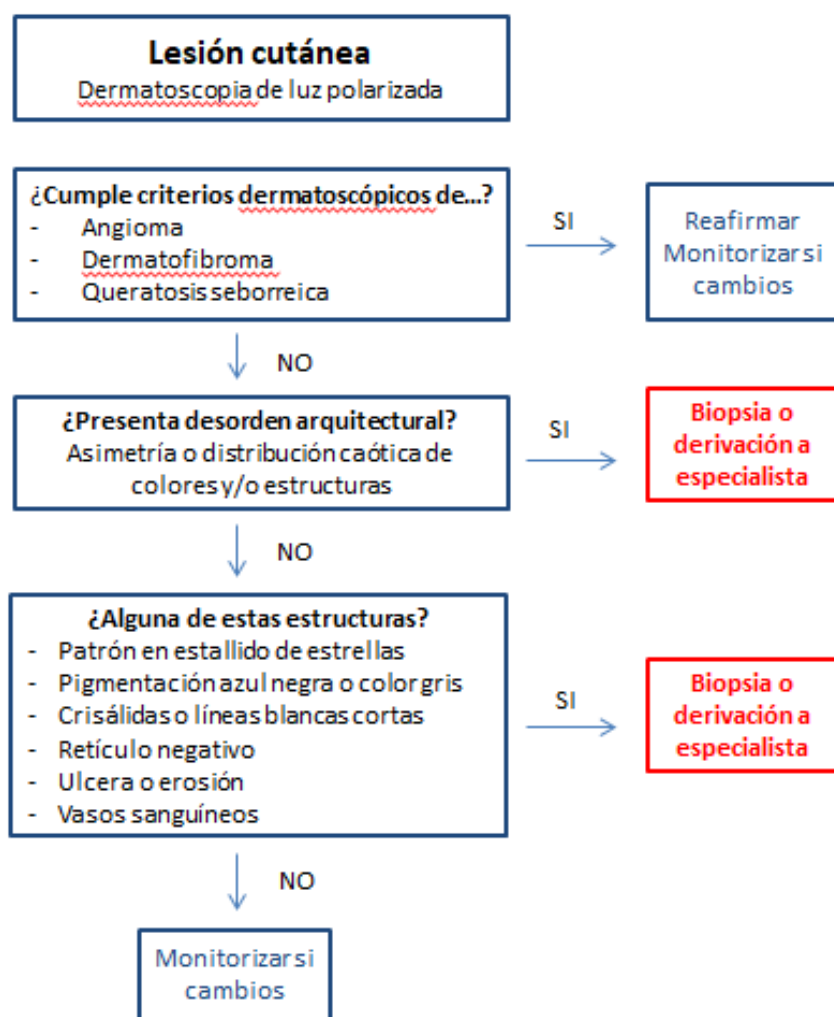
Al igual que el listado de los 3 puntos, el algoritmo TADA (*Triage amalgamated dermoscopic algorithm*) fue diseñado para el triaje de cáncer cutáneo en vez de la búsqueda de un diagnóstico específico. Su aplicación está orientada para la detección de cáncer cutáneo pigmentado y no pigmentado por parte de dermatoscopistas sin experiencia.<sup>63-66</sup>

Se caracteriza por invertir el proceso del método en dos etapas. En una primera etapa, requiere descartar patrones característicos de angioma, dermatofibroma y queratosis seborreica para posteriormente evaluar el desorden arquitectural (distribución organizada o asimétrica de colores y estructuras). Solamente en caso de

lesiones sospechosas con arquitectura preservada precisa de la detección de 6 criterios (1 patrón y 5 estructuras), con el fin de reducir la variabilidad inter-observador (Figura 4).<sup>63-66</sup>

Las limitaciones de este algoritmo son la necesidad de emplear dermatoscopia de luz polarizada (para una adecuada valoración de crisálidas) y que éste no ha sido diseñado para valorar lesiones palmo-plantares ni mucosas debido a sus peculiaridades dermatoscópicas.

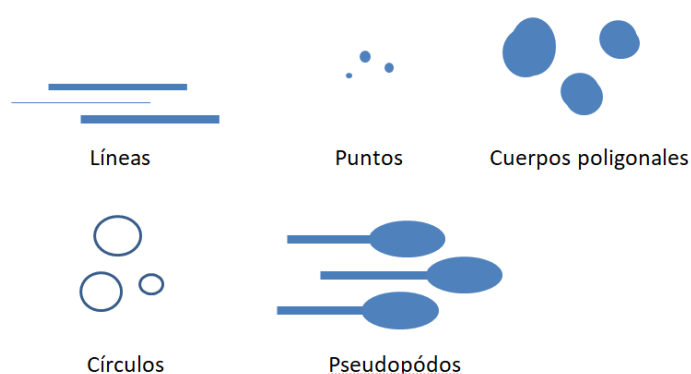
**Figura 4. Algoritmo TADA para el triaje de cáncer cutáneo.**



### 1.2.11 Método del caos y las pistas

Propuesto por Kittler *et al.* en el año 2007, el nuevo análisis por patrones propone una revisión completa del análisis de patrones tradicional.<sup>67</sup> Este autor plantea un cambio radical de la terminología “metafórica” tradicional, que considera subjetiva y difícil de aprender, por una terminología descriptiva que resulte totalmente objetiva. Para ello distingue cinco estructuras básicas a partir de las cuales se compone el patrón de cualquier lesión dermatoscópica (Figura 5).

**Figura 5. Estructuras dermatoscópicas del “nuevo” análisis de patrones.**



El método del caos y las pistas supone una versión simplificada del nuevo análisis por patrones.<sup>68-69</sup> Ante una lesión sospechosa, debemos considerar: ¿Tiene un patrón o más de un patrón? ¿Tiene un color o más de un color? ¿Es simétrica o asimétrica? Si una lesión tiene un solo patrón y un solo color, se considera benigna. Ante la presencia de más de un patrón y/o color de forma asimétrica, debemos buscar alguna de las ocho pistas de cáncer cutáneo (melanoma, carcinoma basocelular pigmentado o enfermedad de Bowen pigmentada):

1. Áreas periféricas sin estructuras.
2. Estructuras grises o azules.
3. Puntos o estructuras poligonales negras y periféricas.
4. Pseudópodos o líneas radiales segmentarias.
5. Vasos polimorfos.
6. Líneas blancas.
7. Líneas gruesas reticulares o ramificadas
8. Líneas paralelas en la cresta (en piel acral)

En caso de presentar alguna de estas pistas, se recomienda la realización de biopsia cutánea. Si bien la finalidad de desarrollar este método era simplificar los anteriores, en la práctica puede resultar tanto o más complicado de aplicar que los algoritmos a los que sus autores pretendían sustituir.

### **1.2.12 Algoritmo clínico-dermatoscópico iDScore**

En los últimos años, algunos estudios han puesto en evidencia la importancia de determinados factores clínicos como la edad y el diámetro de la lesión en el diagnóstico precoz de melanoma, de tal forma que podrían tener en fases iniciales mayor impacto incluso que las variables dermatoscópicas.<sup>70-71</sup> El iDScore es un algoritmo recientemente propuesto por Tognetti *et al.* que engloba por primera vez criterios dermatoscópicos, clínicos y epidemiológicos para el diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas equívocas.<sup>72</sup>

Mediante un estudio de 435 lesiones pigmentadas atípicas (nevus melanocíticos atípicos y melanomas iniciales), los autores desarrollaron un algoritmo que tiene en cuenta 7 parámetros dermatoscópicos, la edad del paciente, la localización de la lesión y su diámetro. Una puntuación de 0 – 5 indica que no hay riesgo de malignidad con una sensibilidad del 100%, de 11 – 16 la posibilidad de melanoma es muy alta con una especificidad del 100%, y se mantiene un intervalo de 6 – 10 de riesgo intermedio que hace recomendable su estudio histológico (Tabla 10).<sup>72</sup>

Dicho punto de corte permitiría alcanzar una sensibilidad de 94.8% y una especificidad de 68.0% para lesiones difíciles. Al aplicarse a través de teledermatología sobre una cohorte de 904 imágenes por 111 observadores de diferentes niveles de experiencia en dermatoscopia, el uso de este método permitió mejorar la precisión diagnóstica del 10 a 16% respecto al diagnóstico intuitivo y otros algoritmos previos.<sup>73</sup> No obstante, al tratarse de un algoritmo numérico complejo y con un sistema de ponderación desproporcional, su estandarización en la práctica clínica resulta poco probable.

**Tabla 10. Algoritmo clínico-dermatoscópico iDScore.**

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Estructuras dermatoscópicas</b>	Retículo pigmentado atípico	1
	Puntos y glóbulos irregulares	1
	Proyecciones irregulares	1
	Velo azul blanquecino	1
	Puntos azul grises ( <i>peppering</i> )	1
	Áreas blanquecinas cicatriciales	1
	Crisálidas o líneas blancas cortas	1
<b>Localización</b>	Extremidades superiores (fotoexposición crónica)	2
	Extremidades inferiores (fotoexposición frecuente)	2
	Tronco superior (fotoexposición rara)	1
<b>Diámetro</b>	6-10 mm	3
	≥11 mm	4
<b>Intervalo de edad</b>	30 – 40 años	1
	41 – 60 años	2
	≥61 años	3
<b>Puntuación total (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 – 5 = Sin riesgo de malignidad</li> <li>- 6 – 10 = Riego intermedio de malignidad</li> <li>- 11 – 16 = Alto riesgo de malignidad</li> </ul>	



## ***2. Hipótesis del estudio***



- La mayoría de los melanomas cutáneos primarios se diferencian de las lesiones melanocíticas benignas por presentar policromía (3 o más colores), asimetría de colores y estructuras, y alguna estructura dermatoscópica específica.
- Algunas variables clínicas objetivas (edad, tamaño, localización) pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial entre tumores cutáneos benignos y malignos. La integración de estos hallazgos en un algoritmo sencillo permite aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.
- Un bajo porcentaje de nevus melanocíticos y melanomas no presentan ningún criterio de lesión melanocítica, lo que conlleva un retraso diagnóstico y un deterioro pronóstico en caso de malignidad.
- Los melanomas primarios con indicación de biopsia selectiva de ganglio centinela ( $\geq 0.8$  mm de espesor) presentan algunas estructuras dermatoscópicas cuya identificación puede ayudar a optimizar el manejo terapéutico de pacientes.
- El algoritmo diagnóstico ideal en dermatoscopia debe evitar cálculos numéricos complejos para facilitar su uso. Además, debe excluir criterios morfológicos con una baja correlación entre observadores para que su aplicación pueda ser generalizable.



### ***3. Objetivos del estudio***



## **Objetivo principal**

- Proponer un algoritmo fácilmente aplicable en la práctica clínica habitual que permita estimar de forma sencilla la probabilidad de que un tumor cutáneo sea maligno o no.

## **Objetivos secundarios**

- Analizar si las variables clínicas (edad, localización, tamaño) influyen en la probabilidad de que un tumor sea maligno o no.
- Estudiar la sensibilidad y especificidad de los criterios de lesión melanocítica utilizados en la Primera Etapa del Método Diagnóstico en dos etapas.
- Estudiar la sensibilidad y especificidad de las estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma descritas en la literatura.
- Analizar las diferencias clínicas y dermatoscópicas entre melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia histológica.
- Analizar las diferencias dermatoscópicas entre los melanomas de espesor menor de 0.8 mm y mayor o igual a 0.8 mm, lo que representa la indicación actual de realización de biopsia selectiva de ganglio centinela en guías clínicas.
- Analizar la concordancia interobservador tanto de las estructuras dermatoscópicas de melanoma como de los criterios de lesión melanocítica.





## ***4. Material y métodos***



## 4.1 Selección de imágenes

El trabajo actual se basa en una selección de imágenes dermatoscópicas obtenidas en la Unidad de Melanoma del servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), previamente a su extirpación quirúrgica, a lo largo del intervalo temporal comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de junio de 2019.

Los criterios de inclusión de estas imágenes fueron:

- Lesiones tumorales cutáneas primarias pertenecientes a pacientes remitidos por sospecha de melanoma a la consulta de Melanoma del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), con diagnóstico de confirmación histopatológico.
- Las imágenes dermatoscópicas fueron obtenidas en su totalidad mediante el sistema DermLite Photo II Pro HR® (3Gen®, San Juan Capistrano, CA, USA) acoplado a una cámara digital (Olympus E-420®) y con una magnificación x10. Como condición indispensable para su inclusión, la lesión debía ser menor que el diámetro del dermatoscopio acoplado a la cámara (20 mm), de forma que la lesión tumoral estuviese incluida en su totalidad en la imagen dermatoscópica.
- Todas las imágenes tenían el mismo formato (.JPG) y una calidad mínima de 2560x1920 píxeles.

Los criterios de exclusión utilizados en este estudio fueron los siguientes:

- Lesiones en localizaciones especiales: cara, cuero cabelludo, areolas, palmas y plantas, uñas y mucosas. Se excluyeron dichas lesiones debido a las particularidades y diferencias dermatoscópicas respecto a las lesiones de tronco y extremidades.
- Lesiones sin confirmación histopatológica.
- Metástasis de melanoma.
- Lesiones cuyas imágenes posean algún artefacto (pelo, sangre, escamas) que pudiera alterar su correcta valoración.

La selección definitiva de imágenes fue realizada de forma retrospectiva por un observador con más de 10 años de experiencia en dermatoscopia (J.A.A.I.). Una vez seleccionadas las imágenes, se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes analizados en el estudio a través de la base de datos de la consulta de Melanoma del servicio de Dermatología del HGUGM y de la historia clínica electrónica (HCIS®). Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, sin ningún dato que permita identificar a los pacientes, no se realizó consentimiento informado expreso.

Una vez obtenida la selección de imágenes, con una proporción aproximada de un melanoma (caso) por cada dos no melanomas (controles), éstas fueron analizadas de forma ciega por el investigador principal (E.R.L.).

Posteriormente, para la valoración de la correlación entre diferentes observadores de las estructuras dermatoscópicas analizadas en el estudio, el investigador principal (E.R.L.) seleccionó un subgrupo de imágenes a partir del total de imágenes. Esta selección presentaba una proporción aproximada de un melanoma (caso) por cada lesión no melanoma (controles). Las características de este subgrupo de imágenes fueron analizadas por cinco observadores con diferente grado de experiencia en dermatoscopia: un dermatólogo con más de 10 años de experiencia (J.A.A.I.), dos dermatólogos con más de 5 años de experiencia (E. R. L. y B. L. M.) y por otros dos dermatólogos con menos de 5 años de experiencia (L.M.N.B. y E.H.T.).

## **4.2 Estudio descriptivo global**

Se recogieron las siguientes variables para cada una de las lesiones dermatoscópicas incluidas en el estudio:

### **4.2.1 Datos epidemiológicos**

- Sexo: 1 = mujer; 2 = hombre.
- Edad en el momento del diagnóstico (años).
- Edad por intervalos: 0 ≤60 años; 1 >60 años.

#### 4.2.2 Datos clínicos

- Diámetro máximo de la lesión: 0  $\leq$  10 mm; 1 > 10 mm.
- Localización de la lesión:
  - 1 = Cuello y extremidades superiores (exposición crónica).
  - 2 = Tronco superior, espalda, piernas (exposición intermitente).
  - 3 = Abdomen, glúteos, flancos (exposición infrecuente).

#### 4.2.3 Datos histológicos

- Diagnóstico histopatológico:
  - 1 = Melanoma.
  - 2 = Nevus melanocítico con atipia histológica.
  - 3 = Nevus melanocítico sin atipia histológica.
  - 4 = Nevus de Spitz / Reed.
  - 5 = Nevus azul.
  - 6 = Carcinoma basocelular.
  - 7 = Dermatofibroma.
  - 8 = Queratosis seborreica y queratosis liquenoide.
  - 9 = Carcinoma epidermoide.
  - 10 = Otros tumores (miscelánea).
- Grupo diagnóstico:
  - 1 = Melanoma.
  - 2 = Nevus melanocítico.
  - 3 = Tumores no melanocíticos.
- Melanoma: 0 = no; 1 = si.
- Tumor maligno: 0 = no; 1 = si.
- Espesor tumoral según índice de Breslow (IB) en los melanomas cutáneos (expresado en mm y con una única cifra decimal). Consiste en la determinación del espesor tumoral máximo, teniendo en cuenta la distancia desde la capa granulosa epidérmica, o base de la ulcera en lesiones ulceradas, hasta el punto de invasión tumoral más profunda. La medición se realizó mediante un ocular milimétrico calibrado en un microscopio óptico.

- Intervalo de espesor tumoral (índice de Breslow) en los melanomas cutáneos:
  - $0 < 0.8 \text{ mm}$
  - $1 \geq 0.8 \text{ mm}$

#### 4.2.4 Datos dermatoscópicos

- Colores
  - Marrón claro: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Marrón oscuro: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Negro: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Azul/gris: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Rojo/rosa: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Blanco: 0 = ausente; 1 = presente.
- Número total de colores: 1 - 6.
- Tres o más colores: 0 = no; 1 = si.
- Cuatro o más colores: 0 = no; 1 = si.
- Asimetría de colores en uno o dos ejes: 0 = ausente; 1 = presente.
- Asimetría de estructuras en uno o dos ejes: 0 = ausente; 1 = presente.
- Asimetría de colores: 0 = no; 1 = un eje; 2 = dos ejes.
- Asimetría de estructuras: 0 = no; 1 = un eje; 2 = dos ejes.
- Estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica según la definición de la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia del año 2000 (4 variables, excluyendo el patrón paralelo típico de lesiones acrales):<sup>27</sup>
  - Retículo pigmentado: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Puntos o glóbulos agregados: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Proyecciones: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Pigmentación azul homogénea: 0 = ausente; 1 = presente.
- Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma según el MDDE modificado (10 variables):<sup>1-3,33</sup>
  - Retículo pigmentado atípico: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Glóbulos irregulares: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Proyecciones irregulares: 0 = ausente; 1 = presente.

- Estructuras de regresión (blancas, azules o rojas, incluyendo puntos en pimienta y velo azul-blanquecino plano): 0 = ausente; 1 = presente.
- Velo azul-blanquecino palpable: 0 = ausente; 1 = presente.
- Manchas irregulares de pigmento: 0 = ausente; 1 = presente.
- Retículo pigmentado negativo: 0 = ausente; 1 = presente.
- Crisálidas o líneas blancas cortas: 0 = ausente; 1 = presente.
- Áreas marrones sin estructuras: 0 = ausente; 1 = presente.
- Vasos irregulares o atípicos: 0 = ausente; 1 = presente.
- Otras estructuras dermatoscópicas asociadas a melanoma en estudios posteriores:<sup>26,74-78</sup>
  - Áreas hipopigmentadas múltiples<sup>26</sup>: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Pigmentación azul-negra<sup>74</sup>: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Áreas rojo-lechosas (incluye velo rosado y glóbulos rojo-lechosos ya que representan variantes morfológicas)<sup>34,75</sup>: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Marcas cutáneas prominentes<sup>76</sup>: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Patrón en arcoíris<sup>77</sup>: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Pseudolagunas<sup>78</sup>: 0 = ausente; 1 = presente.
- Estructuras dermatoscópicas asociadas a carcinoma basocelular:
  - Áreas en hoja de arce: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Estructuras en rueda de carro: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Puntos y glóbulos azules: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Nidos azules ovoides: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Ulceración: 0 = ausente; 1 = presente.
- Estructuras dermatoscópicas asociadas a queratosis actínica y carcinoma epidermoide:
  - Rosetas: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Glóbulos blancos: 0 = ausente; 1 = presente.
- Estructuras dermatoscópicas asociadas a lentigo solar y queratosis seborreica:
  - Tapones córneos: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Quistes de milium: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Fisuras y crestas: 0 = ausente; 1 = presente.

- Estructuras en huella dactilar: 0 = ausente; 1 = presente.
- Borde mordido: 0 = ausente; 1 = presente.
- Márgenes bien definidos: 0 = ausente; 1 = presente.
- Estructuras dermatoscópicas asociadas a dermatofibroma:
  - Retículo pigmentado fino o delicado: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Parche blanco central: 0 = ausente; 1 = presente.
- Estructuras dermatoscópicas asociadas a lesiones vasculares:
  - Lagunas vasculares: 0 = ausente; 1 = presente.
- Morfología de vasos sanguíneos
  - Vasos arboriformes: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Vasos irregulares o atípicos: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Vasos en horquilla: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Vasos glomerulares: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Vasos en corona: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Vasos en coma: 0 = ausente; 1 = presente.
  - Vasos polimorfos (incluye vasos lineales irregulares y aquellas lesiones dermatoscópicas con vasos sanguíneos de 2 dos o más patrones morfológicos diferentes)

### **4.3 Relación entre variables**

Se realizó el análisis de la relación entre las siguientes variables:

#### **4.3.1 Variables epidemiológicas**

- Sexo.
- Edad.

#### **4.3.2 Variables clínicas**

- Diámetro máximo de la lesión.
- Localización.



### **4.3.3 Variables histológicas**

- Diagnóstico
- Espesor tumoral según índice de Breslow

### **4.3.4 Variables dermatoscópicas**

- Colores.
- Número total de colores.
- Tres o más colores.
- Cuatro o más colores
- Asimetría de colores y de estructuras.
- Estructuras específicas de melanoma.
- Estructuras específicas de lesión melanocítica.
- Estructuras específicas de carcinoma basocelular.
- Estructuras específicas de queratosis actínica y carcinoma epidermoide.
- Estructuras específicas de lentigo solar y queratosis seborreica.
- Estructuras específicas de dermatofibroma.
- Estructuras específicas de lesión vascular.
- Morfología de vasos sanguíneos.

## **4.4 Obtención y procesamiento de datos**

Los datos mostrados en este trabajo se obtuvieron retrospectivamente de las siguientes fuentes de datos:

- Base de datos de la Unidad de Melanoma del servicio de Dermatología y Venereología del HGUGM.
- Archivo fotográfico de imágenes dermatoscópicas de la Unidad de Melanoma del servicio de Dermatología y Venereología del HGUGM.
- Base de datos del servicio de Anatomía Patológica del HGUGM.

Las variables del estudio se recopilaban en una base de datos creada con el programa IBM® SPSS® Statistics Versión 22.0.0.0 (edición de 32 bits). Se aceptó un valor de significación estadística del 5% para todos los estudios analíticos. El proceso y

análisis de datos se realizó mediante el programa IBM® SPSS® Statistics Versión 22.0.0.0 (edición de 32 bits).

Las diferencias entre nevus y melanoma fueron valoradas mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher (si valor inferior a 5) considerándose significativo un valor de  $p$  inferior a 0.05. Para el cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se emplearon tablas de contingencia 2x2. Para valorar la validez de los criterios diagnósticos de melanoma, se calculó la razón de probabilidades (OR) con un intervalo de confianza del 95% (95% CI). El grado de concordancia fue evaluado mediante el coeficiente Kappa de Cohen para pares de examinadores con referencia al dermatólogo con más años de experiencia en dermatoscopia (J.A.A.I), y mediante el coeficiente Kappa de Fleiss para la concordancia global entre los cinco observadores. Los valores del coeficiente Kappa se establecieron entre 0 y 1, permitiendo valorar el grado de concordancia entre observadores (Landis y Koch, 1977):

- 0: Concordancia pobre.
- 0.01-0.20: Concordancia ligera.
- 0.21-0.40: Concordancia aceptable.
- 0.41-0.60: Concordancia moderada.
- 0.61-0.80: Concordancia considerable.
- 0.81-0.99: Concordancia casi perfecta.
- 1: Concordancia perfecta

#### **4.5 Desarrollo de algoritmo diagnóstico**

Se propuso identificar aquellas variables dermatoscópicas con mayor precisión diagnóstica y mayor concordancia inter-observador, de cara a elaborar un algoritmo simplificado para el diagnóstico de melanoma o tumor maligno cutáneo. Mediante un análisis de regresión logística se seleccionaron un conjunto de variables independientes estadísticamente significativas que tuvieran la mayor capacidad de discriminar malignidad y menor variabilidad inter-observador, y a cada una de estas variables se les asignó un valor de puntuación determinado.

Para identificar la capacidad diagnóstica óptima de los algoritmos propuestos, se analizó la S, E, VPP, VPN, el índice de Youden, la exactitud diagnóstica y el área bajo la curva (AUC) de curvas ROC (*“Receiver-Operating-Characteristic”*) en función de los diferentes puntos de corte de cada algoritmo.

El índice de Youden es un índice estadístico que valora el rendimiento de una prueba de diagnóstico dicotómica a partir de la sensibilidad y especificidad, de la siguiente forma:

$$J = \text{Especificidad} + \text{Sensibilidad} - 1$$

La exactitud diagnóstica muestra el porcentaje de resultados correctamente clasificados y se obtiene mediante el siguiente cálculo:

$$\text{Exactitud diagnóstica} = \frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de la muestra}}$$

Para la elaboración de las curvas ROC se estableció un intervalo de confianza del 95% (95% CI). Se establecieron los siguientes intervalos para la interpretación del rendimiento diagnóstico o capacidad discriminativa de la prueba:

- 0.5 – 0.6: Mal rendimiento.
- 0.6 – 0.75: Regular rendimiento.
- 0.75 – 0.9: Buen rendimiento.
- 0.9 – 0.97: Muy buen rendimiento.
- 0.97 – 1: Excelente rendimiento.

Por último, se testó el rendimiento de los algoritmos propuestos en la valoración de una serie de imágenes por parte de tres dermatólogos con diferente grado de experiencia en dermatoscopia (validez externa).

Las referencias bibliográficas de este trabajo han sido recopiladas siguiendo los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a revistas biomédicas adaptado por el Comité International de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) y la *National Library of Medicine* de los EE.UU. ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Para dicha recopilación se utilizó el programa Zotero 5.0 para Windows.

#### **4.6 Limitaciones del estudio**

- Se trata de un estudio retrospectivo basado en una serie de casos obtenidos de un único centro hospitalario (HGUGM).
- No se incluyeron en el estudio lesiones cutáneas de localizaciones especiales (cara y cuero cabelludo, areolas, palmas y plantas, uñas y mucosas).
- Existen dificultades para comparar los datos de este estudio con otros trabajos sobre algoritmos diagnósticos de dermatoscopia. Al ser una técnica diagnóstica explorador-dependiente, pueden existir diferentes criterios para la valoración de determinadas estructuras dermatoscópicas según los diferentes autores. Es razonable que esas diferencias sean más acusadas cuanto menor sea la experiencia del observador, y cuanto mayor sea la dificultad de las imágenes dermatoscópicas a estudio.

## ***5. Resultados***



## 5.1 Análisis descriptivo global

### 5.1.1 Distribución por datos diagnósticos

En una primera etapa del estudio, se seleccionó una serie de 741 imágenes de lesiones dermatoscópicas que cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Esta serie fue valorada por un observador con más de cinco años de experiencia en dermatoscopia (E.R.L.) sin conocimiento previo del diagnóstico de las lesiones a estudio. La relación de grupos diagnósticos con confirmación histológica de esta primera serie aparece reflejada en la Tabla 11.

Se incluyeron un total de 340 tumores malignos (45.9%), de los cuales 245 lesiones correspondían a melanoma maligno (33.1% del total).

Dentro del subgrupo de nevus melanocíticos (n=351; 47.4%), se incluyeron nevus con atipia histológica (n=72; 20.5%), nevus melanocíticos sin atipia histológica (n=230; 65.5%), nevus de Spitz (n=26; 7.4%) y nevus azules (n=20; 5.7%).

En el subgrupo de tumores no melanocíticos (n=144; 19.4%), se incluyeron carcinomas basocelulares (n=88; 61.1%), dermatofibromas (n=12; 8.3%), queratosis seborreicas (n=32; 22.2%), carcinomas epidermoides (n=5; 3.4%) y otros tumores cutáneos (n=11; 7.6%).

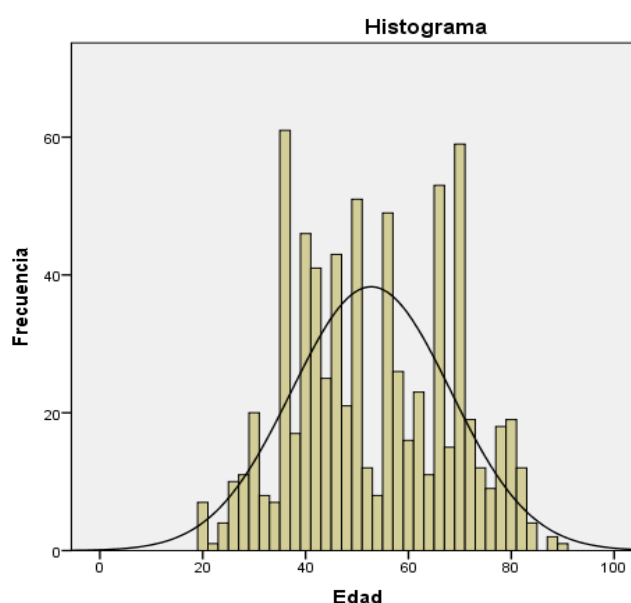
**Tabla 11. Distribución de grupos diagnósticos en la serie de 741 casos.**

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Melanoma	245	33.1
Nevus melanocítico sin atipia histológica	230	31.0
Carcinoma basocelular	88	11.9
Nevus melanocítico con atipia histológica	72	9.7
Queratosis seborreica	32	4.3
Nevus de Spitz	26	3.5
Nevus azul	20	2.7
Dermatofibroma	12	1.6
Otros tumores	11	1.5
Carcinoma epidermoide	5	0.7
<b>Total</b>	<b>741</b>	<b>100.0</b>

### 5.1.2 Distribución por características epidemiológicas

El 52.2% (n=387) de los pacientes eran mujeres y el 47.8% (n=354) eran hombres. La edad media fue de 52.75 años (desviación estándar 15.439) y la mediana de 50 años. El paciente de mayor edad tenía 90 años y el de menor edad 20 años. El 65.6% (n=486) eran menores de 60 años, mientras que el 34.4% (n=255) eran mayores de 60 años.

**Figura 6. Distribución de la serie de 741 casos según edad.**



### 5.1.3 Distribución por características clínicas

El 68.2% de las lesiones dermatoscópicas (n=505) presentaban un diámetro inferior a 10 mm, mientras que en el 31.8% (n=236) era superior a 10 mm. La mayor parte de los casos se localizaban en áreas de fotoexposición intermitente (94.1%; n=697), siendo excepcional su localización en áreas no expuestas (n=29; 3.9%) y en áreas de fotoexposición crónica (n=15; 2%).

### 5.1.4 Valoración de características dermatoscópicas

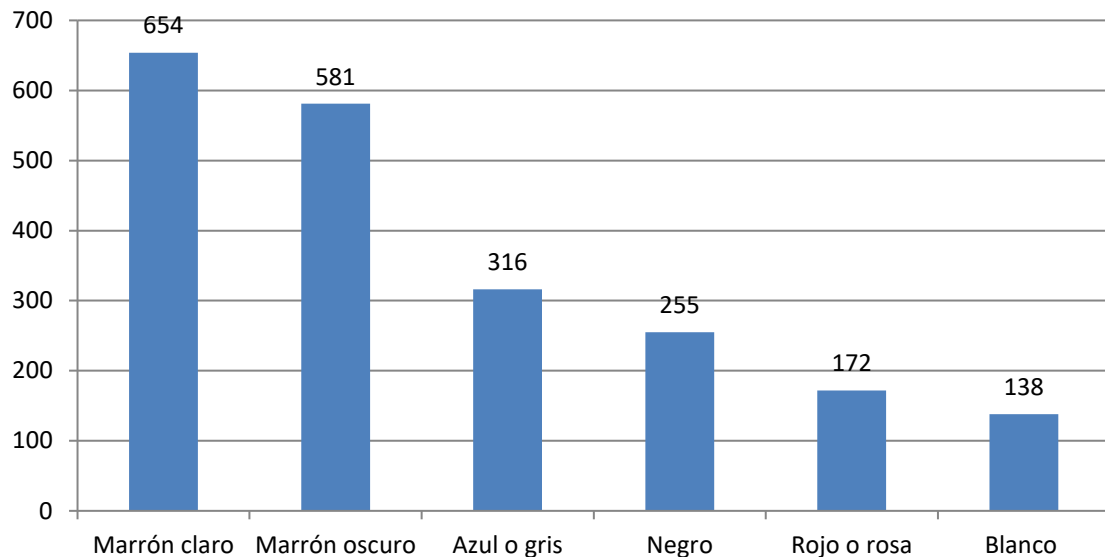
#### 5.1.4.1 Colores

El 43.5% de las lesiones (n=322) presentaban menos de tres colores, mientras que en el 56.5% (n=419) se identificaron tres o más colores. El 26.7% (n=198) presentaban menos de cuatro colores, y el 73.3% (n=543) cuatro o más colores.



Por orden de frecuencia, el color más identificado fue el marrón claro (n=654; 88.3%), seguido por marrón oscuro (n=581; 78.4%), azul o gris (n=316; 42.6%), negro (n=255; 34.4%), rojo o rosa (n=172; 23.2%) y blanco (n=138; 18.6%).

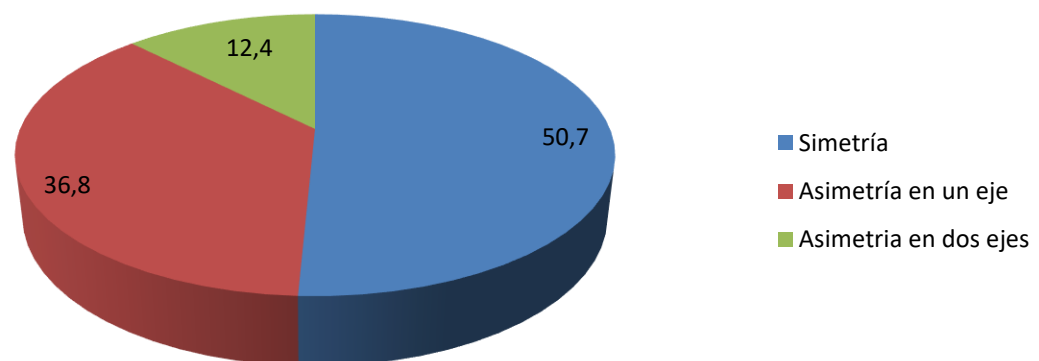
**Figura 7. Distribución de la serie de 741 casos según colores.**



#### 5.1.4.2 Asimetría de colores

El 49.3% (n=365) de los casos presentaban asimetría en uno o dos ejes, mientras que el 50.7% (n=376) se consideraron lesiones simétricas desde el punto de vista de los colores. Se identificaron como asimétricas en un eje 273 lesiones (36.8%), y como asimétricas en dos ejes a 92 lesiones (12.4%).

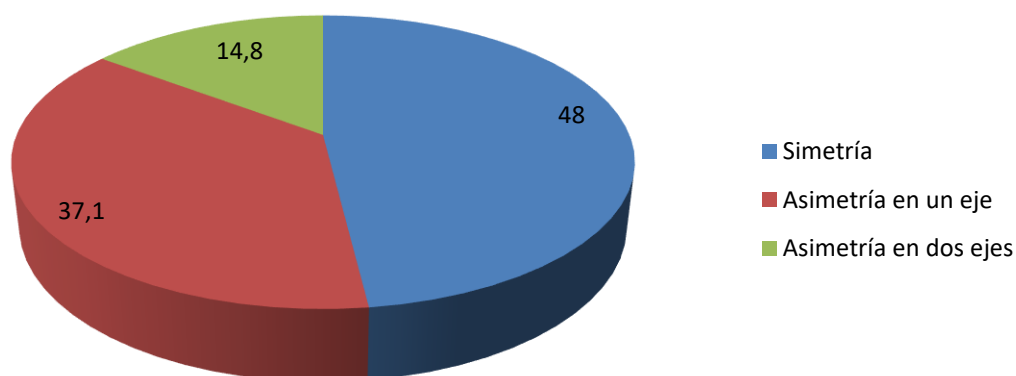
**Figura 8. Distribución de la serie de 741 casos según asimetría de colores.**



#### 5.1.4.3 Asimetría de estructuras

El 52% (n=385) de las lesiones se definieron como asimétricas desde el punto de vista de las estructuras dermatoscópicas, bien en uno o dos ejes. Por otro lado, el 48% (n=356) se consideraron simétricas. Se identificaron como asimétricas en un eje 275 lesiones (37.1%), y como asimétricas en dos ejes a 110 lesiones (14.8%).

**Figura 9. Distribución de la serie de 741 casos según asimetría de estructuras.**



#### 5.1.4.4 Estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica

La estructura dermatoscópica de lesión melanocítica más observada fue el retículo pigmentado (n=470; 63.4%), independientemente de si fuera atípico o no. La estructura menos observada fue la pigmentación azul homogénea (n=23; 3.1%).

**Tabla 12. Estructuras de lesión melanocítica en la serie de 741 casos.**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Retículo pigmentado	470	63.4
Puntos o glóbulos	456	61.5
Proyecciones	60	8.1
Pigmentación azul homogénea	23	3.1

#### 5.1.4.5 Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma

La presencia o ausencia de estas características en nuestra serie se ve reflejada en la Tabla 13. Por orden de frecuencia, la estructura más observada fueron los

glóbulos irregulares (n=216; 29.1%) y la menos observada el retículo negativo (n=30; 4.0%).

**Tabla 13. Estructuras específicas de melanoma en la serie de 741 casos.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Glóbulos marrones irregulares</b>	216	29.1
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	179	24.2
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	176	23.8
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	156	21.1
<b>Regresión</b>	152	20.5
<b>Vasos irregulares o atípicos</b>	143	19.3
<b>Velo azul blanquecino</b>	88	11.9
<b>Proyecciones</b>	60	8.1
<b>Áreas rojo lechosas</b>	59	8.0
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	57	7.7
<b>Patrón en arcoíris</b>	54	7.3
<b>Pseudolagunas</b>	50	6.7
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	47	6.3
<b>Pigmentación azul negra</b>	42	5.7
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	31	4.2
<b>Retículo negativo</b>	30	4.0

#### **5.1.4.6 Estructuras dermatoscópicas asociadas a carcinoma basocelular**

La estructura dermatoscópica asociada a carcinoma basocelular más observada en la serie fue la ulceración (n=80; 10.8%) y la menos frecuente las estructuras en rueda de carro (n=19; 2.6%)

#### **5.1.4.7 Estructuras dermatoscópicas asociadas a queratosis actínica y carcinoma epidermoide**

Las rosetas se observaron únicamente en 9 casos (1,2%) y los glóbulos blancos en 6 lesiones (0.8%).

**Tabla 14. Estructuras específicas de carcinoma basocelular en la serie de 741 casos.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Ulceración</b>	80	10.8
<b>Glóbulos azules</b>	76	10.3
<b>Nidos ovoides</b>	66	8.9
<b>Hojas de arce</b>	33	4.5
<b>Estructuras en rueda de carro</b>	19	2.6

#### **5.1.4.8 Estructuras dermatoscópicas asociadas a lentigo solar y queratosis seborreica**

Las estructuras asociadas a lentigo solar y queratosis seborreica más observada fueron los tapones córneos (n=78; 10.5%), y el borde mordido el hallazgo menos frecuente (n=28; 3.8%). El resto de las frecuencias se muestra en la Tabla 15.

**Tabla 15. Estructuras específicas de lentigo solar y queratosis seborreica en la serie de 741 casos.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Tapones córneos</b>	78	10.5
<b>Margen bien definido</b>	60	8.1
<b>Patrón en huella dactilar</b>	52	7.0
<b>Quistes de milium</b>	41	5.5
<b>Surcos y crestas</b>	39	5.3
<b>Borde mordido</b>	28	3.8

#### **5.1.4.9 Estructuras dermatoscópicas asociadas a dermatofibroma**

El parche blanco central se observó exclusivamente en 5 casos (0.7%), y el retículo fino en sólo 4 imágenes dermatoscópicas (0.5%).

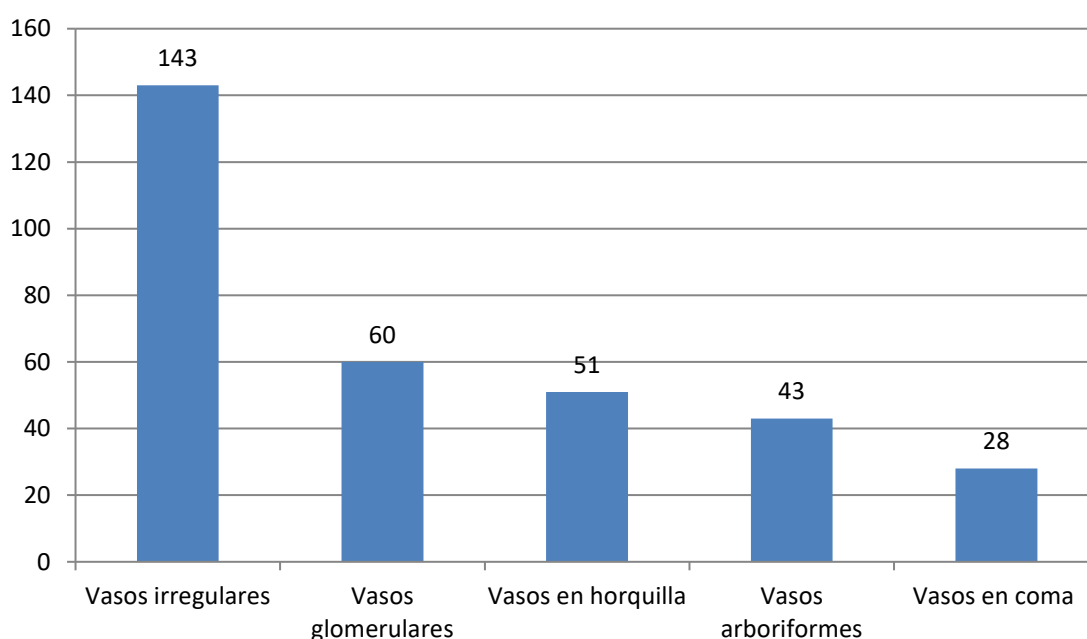
#### **5.1.4.10 Estructuras dermatoscópicas asociadas a lesión vascular**

Las lagunas vasculares fueron un hallazgo muy poco frecuente en nuestra serie, identificándose únicamente en 5 casos (0.7% del total).

#### 5.1.4.11 Morfología de vasos sanguíneos

La morfología de los vasos sanguíneos más frecuente en la serie fueron los vasos irregulares, y en ninguna imagen se identificaron vasos en corona. El patrón polimorfo, caracterizado por presentar en una misma lesión dos o más estructuras vasculares de diferente morfología, se identificó en 156 lesiones (21.1%).

**Figura 10. Morfología de vasos sanguíneos en la serie de 741 casos.**



## 5.2 Análisis de variables en relación con melanoma

### 5.2.1 Variables epidemiológicas

Del total de pacientes con melanoma, el 50.6% (n=124) de los pacientes eran mujeres y el 49.4% (n=121) eran hombres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de melanoma entre mujeres (n=124; 32.0%) y hombres (n=121; 34.2%) ( $p=0.29$ ).

La edad media de diagnóstico fue de 58.52 años (desviación estándar +/- 16.30) y la mediana 60 años. La edad mínima fue 20 años y la máxima 90 años. El diagnóstico de melanoma se observó con frecuencia similar en mayores de 60 años (n=121; 49.3%) y en menores de 60 años (n=124; 50.7%). En población menor de 60 años, el diagnóstico de benignidad se realizó con mayor frecuencia que el de melanoma (74.5%

vs. 25.5%) mientras que por encima de los 60 años los resultados fueron equiparables (47.5% vs. 52.5%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ).

## **5.2.2 Variables clínicas**

El 58.8% ( $n=144$ ) de los melanomas presentaba un diámetro superior a 10 mm, mientras que el 41.2% ( $n=101$ ) medían menos de 10 mm. El diagnóstico de melanoma se observó con mayor frecuencia en lesiones con un tamaño superior a 10 mm (61.0% vs. 39.0%;  $p<0.05$ ).

La localización es una variable poco valorable en nuestro estudio al estar centrado exclusivamente en lesiones de localización en tronco y extremidades. Dicha condición se refleja en el alto porcentaje de melanomas en localización de fotoexposición intermitente ( $n=225$ ; 91.8%) respecto a áreas de fotoexposición crónica ( $n=14$ ; 5.7%) o regiones no fotoexpuestas ( $n=6$ ; 2.4%).

## **5.2.3 Variables dermatoscópicas**

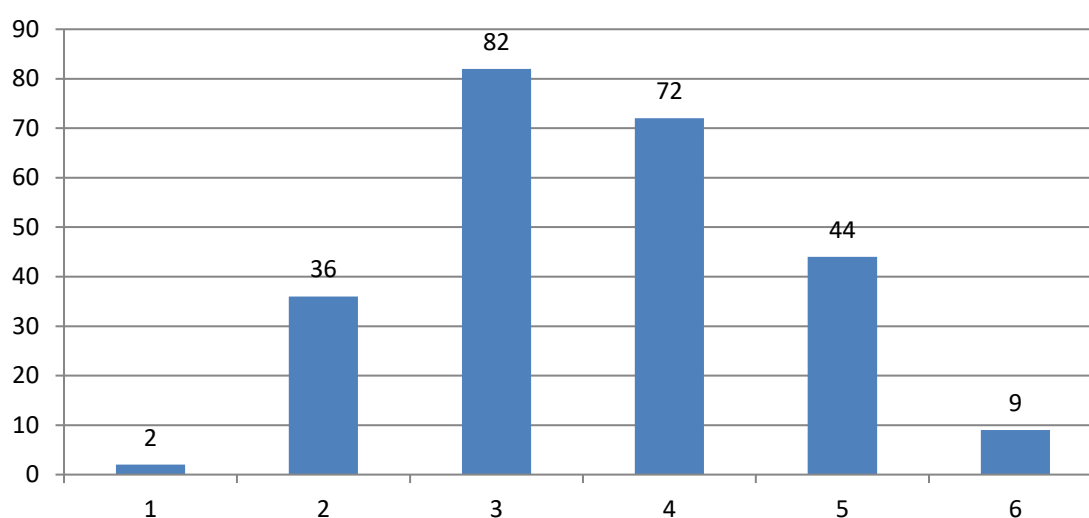
### **5.2.3.1 Colores**

Los melanomas de la serie presentaron con mayor frecuencia 3 colores ( $n=82$ ; 33.5%), y con menor frecuencia 1 único color ( $n=2$ ; 0.8%). Los colores más identificados por orden de frecuencia fueron marrón claro ( $n=221$ ; 90.2%), marrón oscuro ( $n=220$ ; 89.8%), azul o gris ( $n=157$ ; 64.1%), negro ( $n=136$ ; 55.5%), rojo o rosa ( $n=77$ ; 31.4%), y por último el color blanco ( $n=70$ ; 28.6%).

Respecto al número de colores en una misma lesión, el 84.5% ( $n=207$ ) de los melanomas presentaron más de tres colores. Ante la presencia de tres o más colores, la probabilidad de melanoma fue de 49.4% ( $n=207$ ) y de no melanoma 50.6% ( $n=212$ ) ( $p<0.05$ ).

En el 51.0% ( $n=125$ ) de los melanomas se identificaron cuatro o más colores. Esta variable se asoció con el diagnóstico de melanoma (63.1% vs. 36.9%;  $p<0.05$ ).

**Figura 11. Distribución de número de colores en el subgrupo de melanomas.**



La Tabla 16 recoge la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para las variables asociadas a colores. De todos ellos, es destacable el VPN asociado a los tres o más colores (87.3%).

**Tabla 16. Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de las variables de colores.**

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Marrón claro</b>	90.2	12.7	33.8	72.4
<b>Marrón oscuro</b>	89.8	27.2	37.9	84.4
<b>Negro</b>	55.5	76.0	53.3	77.6
<b>Azul o gris</b>	64.1	67.9	49.7	79.3
<b>Rojo o rosa</b>	31.4	80.8	44.8	70.5
<b>Blanco</b>	28.6	86.3	50.7	71.0
<b>3 o más colores</b>	82.9	58.3	49.5	87.3

En el análisis estadístico, se asociaron a melanoma la presencia de color marrón oscuro (OR 3.291, 95% CI 2.081-5.205), negro (OR 3.953, 95% CI 2.855-5.475), rojo o rosa (OR 1.935, 95% CI 1.363-2.746), azul o gris (OR 3.781, 95% CI 2.740-5.218) y blanco (OR 2.518, 95% CI 1.727-3.671). La presencia de tres o más colores también se asoció al diagnóstico de melanoma de forma estadísticamente significativa (OR 7.297, 95% CI 4.946-10.767).

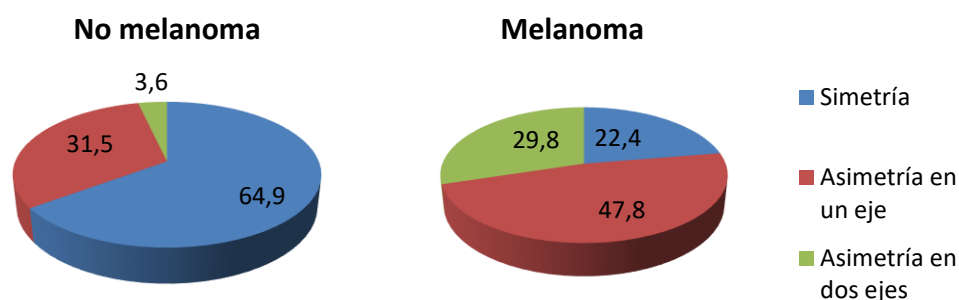
### 5.2.3.2 Asimetría de colores

En el 78% (n=191) de los melanomas se identificó asimetría de colores, mientras que únicamente el 22% (n=54) se consideraron simétricos. Ante una lesión simétrica en colores, fue más probable el diagnóstico de no melanoma (85.6% vs. 14.4%,  $p<0.05$ ). Ante una lesión asimétrica en colores en uno o dos ejes, la probabilidad fue mayor para el diagnóstico de melanoma (52.3% vs. 47.7%,  $p<0.05$ )

La sensibilidad de este criterio fue del 78% y la especificidad del 64.9%. El VPP calculado fue del 52%, y el VPN 85.6%.

La presencia de asimetría de colores se asoció de forma estadísticamente significativa al diagnóstico de melanoma (OR 6.546, 95% CI 4.595-9.325).

**Figura 12. Relación de asimetría de colores en el subgrupo de melanomas.**



### 5.2.3.3 Asimetría de estructuras

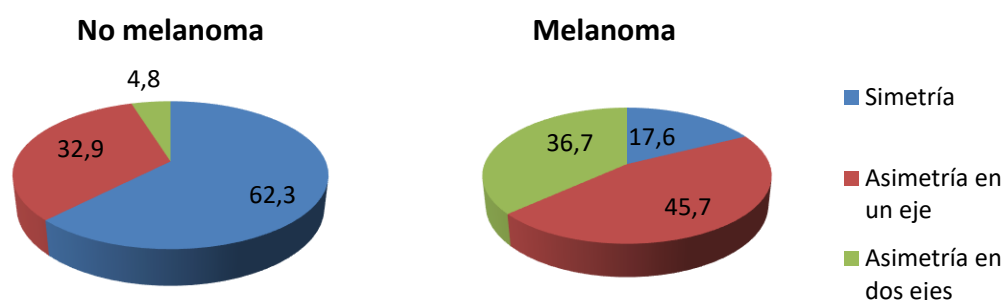
El 82.4% (n=202) de los melanomas se identificaron como asimétricos en relación con las estructuras dermatoscópicas, mientras que sólo el 17.6% (n=43) se consideraron simétricos. Ante una lesión simétrica en cuanto a sus estructuras, resultó más probable el diagnóstico de no melanoma (87.6% vs. 12.4%,  $p<0.05$ ). Ante una lesión asimétrica en estructuras en uno o dos ejes, la probabilidad de melanoma fue superior (52.2% vs. 47.8%,  $p<0.05$ ).

La sensibilidad de este criterio fue del 82.0%, y su especificidad 62.9%. Por otro lado, el VPP calculado resultó 52.2% y el VPN 87.6%.

La presencia de asimetría de estructuras se asoció de forma estadísticamente significativa al diagnóstico de melanoma (OR 7.746, 95% CI 5.331-11.255).



**Figura 13. Relación de asimetría de estructuras en el subgrupo de melanomas.**



Globalmente, presentaron asimetría de cualquier tipo (colores y/o estructuras) el 87,8% de los melanomas y sólo el 47.6% de lesiones no melanoma ( $p<0.05$ ).

#### 5.2.3.4 Estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica

Las frecuencias de las estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica vienen reflejadas en la Tabla 7. La estructura más frecuentemente observada fue el retículo pigmentado ( $n=179$ ; 73.1%), y la menos observada la pigmentación azul homogénea ( $n=1$ ; 0.4%). Todas las estructuras se asociaron significativamente con lesiones melanocíticas ( $p<0.05$ ).

En este apartado cabe destacar que en el 7.7% de los melanomas ( $n=19$ ) no se identificó ninguno de los criterios de lesión melanocítica, mientras que este hallazgo solo se observó en el 2.5% de los nevus ( $n=9$ ).

En el conjunto de lesiones no melanocíticas, presentaron algún criterio de lesión melanocítica: 8 dermatofibromas (66.7% del total), 18 queratosis seborreicas (56.3%), 58 carcinomas basocelulares (65.9%, a expensas principalmente del criterio de puntos o glóbulos) y 4 carcinomas epidermoides pigmentados (también a expensas del criterio de puntos o glóbulos).

La Tabla 17 recoge también la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para cada una de las estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica en nuestra serie. Son destacables la alta especificidad de las proyecciones (97.6%) y de la pigmentación azul homogénea (95.6%), a expensas de una baja sensibilidad.

**Tabla 17. Estructuras de lesión melanocítica en melanomas. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las estructuras específicas de lesión melanocítica.**

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>Retículo pigmentado</b> (n=179; 73.1%)	73.1	41.3	38.1	75.6
<b>Puntos o glóbulos</b> (n=173; 70.6%)	70.6	42.9	37.9	74.7
<b>Proyecciones</b> (n=48; 19.6%)	19.6	97.6	80.0	71.1
<b>Pigmentación azul homogénea</b> (n=1; 0.4%)	0.4	95.6	4.3	66.0

#### **5.2.3.5 Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma**

Las frecuencias de las estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma, así como su sensibilidad, especificidad y valores predictivos aparecen resumidos en la Tabla 18. Las estructuras dermatoscópicas específicas más frecuentes fueron las manchas hiperpigmentadas irregulares (n=116; 47.3%), y las menos frecuentes el retículo negativo y las marcas prominentes (n=18; 7.3%).

El 86.5% (n=212) de todos los melanomas presentaron dos o más estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma y el 13.5% (n=33) una única estructura. Ningún melanoma de nuestra serie mostró ausencia completa de estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma ( $p<0.05$ ). Por otro lado, el 34.1% (n=169) de las lesiones no melanoma presentaron dos o más estructuras, el 23.6% (n=117) una única estructura y el 42.3% (n=210) ninguna estructura específica de melanoma ( $p<0.05$ ).

Es reseñable la especificidad de la mayor parte de estas estructuras (superior al 85%), a excepción de los glóbulos irregulares y los vasos irregulares. Este hallazgo probablemente está en relación con la presencia ocasional de estas estructuras en los carcinomas basocelulares de nuestra serie.

En el análisis estadístico, resulta destacable que todas las estructuras dermatoscópicas específicas se asociaron a melanoma ( $p<0.05$ ). Las estructuras con

mayor fuerza de asociación a melanoma fueron el velo azul blanquecino (OR 18.138, 95% CI 9.626-34.176), las áreas rojo lechosas (OR 13.875; 95% CI 6.694-28.758) y las proyecciones (OR 9.827; 95% CI 5.110-18.989).

**Tabla 18. Estructuras específicas de melanoma en el subgrupo de melanomas ordenadas por frecuencia. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las estructuras específicas de melanoma.**

	<b>n (%)</b>	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	116 (47.3)	47.3	87.3	64.8	77.0
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	110 (44.9)	44.9	86.7	62.5	76.1
<b>Glóbulos irregulares</b>	110 (44.9)	44.9	78.6	50.9	74.3
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	96 (39.2)	39.2	87.9	61.5	74.5
<b>Regresión</b>	92 (37.6)	37.6	87.9	60.5	74.0
<b>Velo azul blanquecino</b>	76 (31.0)	31.0	97.6	86.4	74.1
<b>Vasos irregulares o atípicos</b>	66 (26.9)	26.9	84.5	46.2	70.1
<b>Proyecciones</b>	48 (19.6)	19.6	97.6	80.0	71.1
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	33 (13.5)	13.5	97.2	70.2	69.5
<b>Patrón en arcoíris</b>	32 (13.1)	13.1	95.6	59.3	69.0
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	29 (11.8)	11.8	94.4	50.9	68.4
<b>Pseudolagunas</b>	26 (10.6)	10.6	95.2	52.0	68.3
<b>Pigmentación azul negra</b>	26 (10.6)	10.6	96.8	61.9	68.7
<b>Áreas rojo lechosas</b>	19 (8.0)	8.0	98.2	84.7	71.4
<b>Retículo negativo</b>	18 (8.3)	7.3	97.6	60.0	68.1
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	18 (7.3)	7.3	97.4	58.1	68.0

**Tabla 19. Razón de probabilidades de las variables dermatoscópicas asociadas a melanoma analizadas en el estudio ordenadas en orden descendente.**

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Velo azul blanquecino</b>	18.138	9.626-34.176
<b>Áreas rojo lechosas</b>	13.875	6.694-28.758
<b>Proyecciones</b>	9.827	5.110-18.989
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	6.180	4.293-8.897
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	5.359	2.810-10.221
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	5.309	3.699-7.619
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	4.682	3.226-6.794
<b>Regresión</b>	4.369	3.007-6.350
<b>Pigmentación azul negra</b>	3.562	1.872-6.775
<b>Patrón en arcoíris</b>	3.237	1.837-5.703
<b>Retículo negativo</b>	3.198	1.515-6.752
<b>Glóbulos irregulares</b>	2.998	2.153-4.174
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	2.946	1.419-6.117
<b>Pseudolagunas</b>	2.335	1.311-4.160
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	2.244	1.303-3.865
<b>Vasos irregulares o atípicos</b>	2.006	1.382-2.912
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	1.781	1.240-2.559

### **5.2.3.6 Otras estructuras dermatoscópicas**

Se resumen en esta categoría los resultados de otras estructuras dermatoscópicas asociadas a carcinoma basocelular, queratosis actínica y carcinoma epidermoide, lentigo solar y queratosis seborreica, dermatofibroma y lesión vascular. En todas ellas la frecuencia y los porcentajes fueron bajos al predominar en la serie las lesiones melanocíticas.

Respecto a las estructuras asociadas a carcinoma basocelular, se destaca la presencia de glóbulos azules (n=14; 5.7%) y de ulceración (n=40; 16.3%) en un número no desdeñable de melanomas.

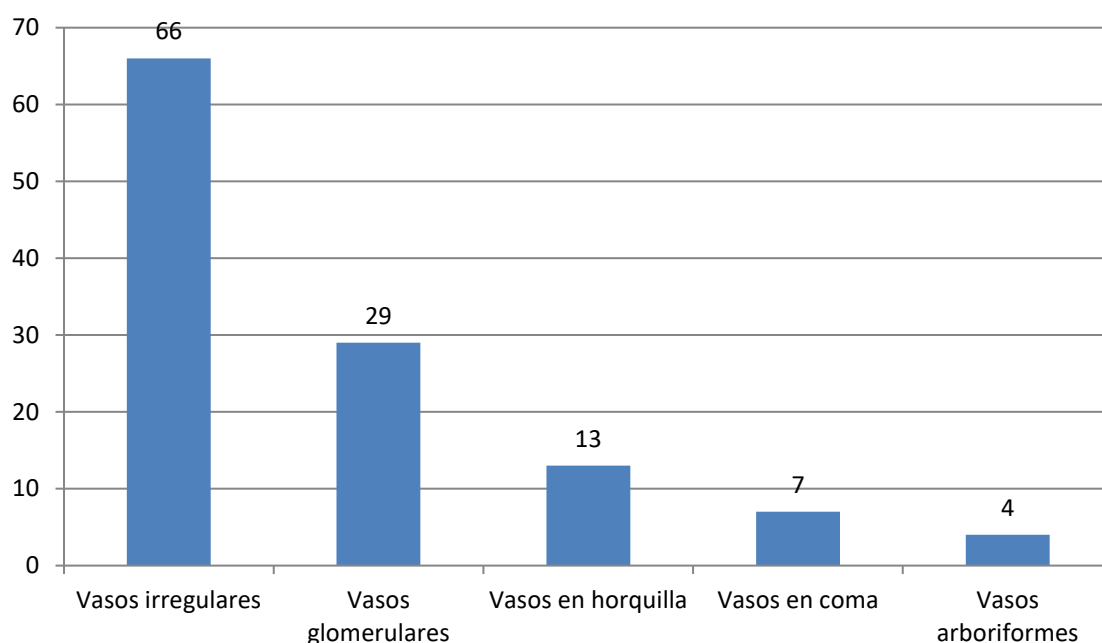
En el 6.9% de los melanomas (n=17) se identificó la presencia de tapones córneos típicos de las queratosis seborreicas, así como surcos y crestas (n=18; 7.3%). En varios melanomas se determinó un margen bien definido (n=29; 11.8%) estadísticamente significativo ( $p<0.05$ ).

### 5.2.3.7 Morfología de vasos sanguíneos en melanomas

La relación de frecuencias entre los distintos subtipos morfológicos de vasos sanguíneos se recoge en la Figura 14.

El subtipo morfológico más frecuentemente asociado a melanoma fueron los vasos irregulares (26.9%; n=66), y el menos frecuente los vasos en corona, de los cuales no se recogió ningún caso.

**Figura 14. Morfología de vasos sanguíneos en el subgrupo de melanomas.**



### 5.2.3.8 Análisis de las diferencias dermatoscópicas entre melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia

De forma comparativa, se analizaron las diferencias dermatoscópicas entre el subgrupo de melanomas *in situ* (n=52) y el de nevus melanocíticos con atipia (n=72).

Los datos epidemiológicos, clínicos y dermatoscópicos asociados al subgrupo de melanoma en función del espesor se encuentran recogidos en las tablas del apartado 5.2.3.9.

Las diferencias clínicas y epidemiológicas entre ambos subgrupos se muestran en la Tabla 20. La edad media de ambos grupos fue ligeramente superior en el subgrupo de melanomas *in situ*, así como la proporción de pacientes con edad mayor a 60 años (48.1% vs. 29.2%,  $p<0.05$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre ambas cohortes.

Los melanomas *in situ* se asociaron de forma estadísticamente significativa con la presencia de diámetro mayor de 10 mm (48.1% vs. 22.2%,  $p<0.05$ ). La localización de todos los nevus melanocíticos atípicos incluidos en nuestro estudio fueron áreas corporales con fotoexposición intermitente (100%;  $n=72$ ), al igual que en el 86.5% de los melanomas *in situ*.

**Tabla 20. Variables clínicas y epidemiológicas en melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia histológica**

	<b>Nevus melanocíticos con atipia histológica (n=72; %)</b>	<b>Melanoma <i>in situ</i> (n=52; %)</b>	<b>p</b>
<b>Edad media (años)</b>	51.28	59.13	NS
<b>Mayor de 60 años</b>	21 (29.2)	25 (48.1)	<b>0.031</b>
<b>Hombre : Mujer</b>	34:38 (47.2:52.8)	24:28 (46.2:53.8)	NS
<b>Diámetro <math>\geq</math> 10 mm</b>	16 (22.2)	25 (48.1)	<b>0.003</b>

NS = No significativo

La Tabla 21 muestra la relación de frecuencias de colores y estructuras entre melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia histológica. Estos últimos presentaron de forma estadísticamente significativa una menor frecuencia de asimetría de estructuras (51.4% vs. 84.6%), asimetría de colores (45.8% vs. 71.2%) y policromía (tres o más colores 45.8% vs. 80.8%; cuatro o más colores 8.3% vs. 32.7%).

Dentro de las estructuras dermatoscópicas, los melanomas *in situ* presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mayor frecuencia de retículo

pigmentado (29.2% vs. 69.2%), crisálidas o líneas blancas cortas (2.8% vs. 17.3%) y proyecciones (1.4% vs. 13.5%).

Hay que destacar que todos los nevus melanocíticos con atipia presentaban algún criterio clásico de lesión melanocítica, mientras que en el 7.8% de melanomas (n=19) no se identificó ninguno.

**Tabla 21. Relación de frecuencias de colores y estructuras dermatoscópicas en nevus melanocíticos atípicos y melanomas *in situ*.**

	<b>Nevus melanocítico con atipia histológica (n=72; %)</b>	<b>Melanoma <i>in situ</i> (n=52; %)</b>	<b>p</b>
<b>Asimetría de estructuras</b>	37 (51.4)	44 (84.6)	<b>0.000</b>
<b>Asimetría de colores</b>	33 (45.8)	37 (71.2)	<b>0.005</b>
<b>Tres o más colores</b>	33 (45.8)	42 (80.8)	<b>0.000</b>
<b>Cuatro o más colores</b>	6 (8.3)	17 (32.7)	<b>0.001</b>
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	24 (33.3)	22 (42.3)	0.307
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	21 (29.2)	36 (69.2)	<b>0.000</b>
<b>Glóbulos irregulares</b>	21 (29.2)	22 (42.3)	0.129
<b>Regresión</b>	19 (26.4)	21 (40.4)	0.100
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	9 (12.5)	8 (15.4)	0.645
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	5 (6.9)	5 (9.6)	0.414
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	4 (5.6)	6 (11.5)	0.191
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	4 (5.6)	4 (7.7)	0.450
<b>Velo azul blanquecino</b>	3 (4.2)	4 (7.7)	0.324
<b>Retículo negativo</b>	3 (4.2)	4 (7.7)	0.324
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	2 (2.8)	9 (17.3)	<b>0.006</b>
<b>Vasos irregulares</b>	2 (2.8)	4 (7.7)	0.201
<b>Proyecciones</b>	1 (1.4)	7 (13.5)	<b>0.007</b>
<b>Pseudolagunas</b>	1 (1.4)	0 (0.0)	0.581
<b>Áreas rojo lechosas</b>	1 (1.4)	2 (3.8)	0.379
<b>Pigmentación azul negra</b>	0 (0.0)	3 (5.8)	0.071
<b>Patrón en arco iris</b>	0 (0.0)	1 (1.9)	0.419
<b>Ulceración</b>	0 (0.0)	1 (1.9)	0.419

Por último, la Tabla 22 muestra la fuerza de asociación con malignidad de las variables de colores y estructuras. La variable más sensible fue la asimetría de estructuras (84.6%), y las más específica fueron la pigmentación azul negra, ulceración y pseudolagunas (100%, respectivamente). Las estructuras con mayor fuerza de asociación fueron las proyecciones, las crisálidas y el retículo atípico.

**Tabla 22. Sensibilidad, especificidad y razón de probabilidades de colores y estructuras para el diagnóstico de melanoma en una cohorte de lesiones pigmentadas equívocas**

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>
<b>Asimetría de estructuras</b>	84.6	48.6	<b>5.203 (2.150-12.591)</b>
<b>Asimetría de colores</b>	71.2	54.2	<b>2.915 (1.366-6.222)</b>
<b>Cuatro o más colores</b>	32.7	91.7	<b>5.343 (1.933-14.772)</b>
<b>Tres o más colores</b>	80.8	54.2	<b>4.964 (2.162-11.394)</b>
<b>Proyecciones</b>	13.5	98.6	<b>11.044 (1.315-92.781)</b>
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	17.3	97.2	<b>7.326 (1.511-35.513)</b>
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	69.2	70.8	<b>5.464 (2.510-11.895)</b>
<b>Vasos irregulares</b>	7.7	97.2	2.917 (0.514-16.562)
<b>Áreas rojo lechosas</b>	3.8	98.6	2.840 (0.251-32.181)
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	11.5	94.4	2.217 (0.593-8.295)
<b>Velo azul blanquecino</b>	7.7	95.8	1.917 (0.410-8.955)
<b>Retículo negativo</b>	7.7	95.8	1.917 (0.410-8.955)
<b>Regresión</b>	40.4	73.6	1.890 (0.881-4.051)
<b>Glóbulos irregulares</b>	42.3	70.8	1.781 (0.842-3.766)
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	42.3	66.7	1.467 (0.702-3.064)
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	9.6	93.1	1.426 (0.391-5.202)
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	7.7	94.4	1.417 (0.338-5.945)
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	15.4	87.5	1.273 (0.456-3.555)
<b>Pigmentación azul negra</b>	5.8	100.0	1.061 (0.992-1.135)
<b>Patrón en arcoiris</b>	0.0	100.0	1.020 (0.982-1.059)
<b>Ulceración</b>	0.0	100.0	1.020 (0.982-1.059)
<b>Pseudolagunas</b>	0.0	98.6	0.986 (0.959-1.014)



### 5.2.3.9 Estimación del espesor tumoral (índice de Breslow) en función de variables dermatoscópicas

#### 5.2.3.9.1 Relación de frecuencias según espesor

Para estudiar la relación entre la presencia de estructuras dermatoscópicas y el espesor tumoral de los melanomas, se establecieron tres subgrupos: melanomas *in situ* (intraepidérmicos), melanomas invasivos finos (espesor inferior a 0.8 mm) y melanomas invasivos gruesos (espesor igual o superior a 0.8 mm).

Las variables clínicas y epidemiológicas de estos tres subgrupos aparecen reflejadas en la Tabla 23. De todos los melanomas, el 21.2% (n=52) eran *in situ*, mientras que el 40.0% (n=98) presentaban un espesor de Breslow inferior a 0.8 mm y el 38.7% (n=95) un espesor mayor o igual de 0.8 mm. Se observó una ligera tendencia a mayor edad al diagnóstico en los pacientes con melanomas gruesos (48.1% vs. 52.6%) que no alcanzó significación estadística. Existía un ligero predominio no estadísticamente significativo de casos en mujeres en los melanomas *in situ* y finos (53.8% y 53.1% respectivamente), y de casos en hombres en melanomas gruesos (53.7%). Por otro lado, las diferencias de diámetro mayor a 10 mm entre los tres grupos resultaron significativas: los melanomas de espesor mayor o igual a 0.8 mm fueron más frecuentemente superiores a 10 mm de tamaño ( $p<0.05$ ).

En los tres subgrupos, la localización predominante de los melanomas fueron áreas corporales con fotoexposición intermitente debido al diseño del estudio, como se ha comentado previamente.

**Tabla 23. Variables clínicas y epidemiológicas en función de la profundidad de invasión**

	<b>Melanoma <i>in situ</i></b> <b>(n=52, %)</b>	<b>Melanoma &lt;0.8</b> <b>(n=98, %)</b>	<b>Melanoma ≥0.8</b> <b>(n=95, %)</b>	<b>p</b>
<b>Edad media (años)</b>	59.13	57.55	59.19	NS
<b>Mayor de 60 años</b>	25 (48.1)	46 (46.9)	50 (52.6)	NS
<b>Hombre : Mujer</b>	24:28 (46.2:53.8)	46:52 (46.9:53.1)	51:44 (53.7:46.3)	NS
<b>Diámetro ≥ 10 mm</b>	25 (48.1)	49 (50.0)	70 (73.6)	<b>0.001</b>

NS = No significativo

Los resultados de frecuencias y porcentajes de los diferentes colores y estructuras en estos tres estadios aparecen reflejados en las Tabla 24 y 25.

**Tabla 24. Relación de frecuencias de colores en función de la profundidad de invasión.**

	<b>Melanoma <i>in situ</i></b> <b>(n=52, %)</b>	<b>Melanoma &lt;0.8</b> <b>(n=98, %)</b>	<b>Melanoma ≥0.8</b> <b>(n=95, %)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Marrón claro</b>	50 (96.2)	93 (94.9)	78 (82.1)	<b>0.003</b>
<b>Marrón oscuro</b>	49 (94.2)	92 (93.9)	79 (83.2)	0.240
<b>Negro</b>	34 (65.4)	47 (48.0)	55 (57.9)	0.104
<b>Azul o gris</b>	22 (42.3)	58 (59.2)	77 (81.1)	<b>0.000</b>
<b>Rojo o rosa</b>	6 (11.5)	22 (22.4)	49 (51.6)	<b>0.000</b>
<b>Blanco</b>	6 (11.5)	23 (23.5)	41 (43.2)	<b>0.000</b>
<b>Tres o más colores</b>	42 (80.8)	81 (82.7)	84 (88.4)	0.383
<b>Cuatro o más colores</b>	17 (32.7)	43 (43.9)	65 (68.4)	<b>0.000</b>

El color marrón claro se observó con mayor frecuencia en melanomas finos, mientras que los colores rojo o rosa, azul o gris y blanco se observaron con mayor frecuencia en melanomas gruesos ( $p<0.05$ ). Los melanomas de espesor superior a 0.8 mm mostraron con mayor frecuencia más de cuatro colores respecto a los melanomas finos ( $p<0.05$ ).

Los melanomas finos presentaron con mayor frecuencia retículo pigmentado atípico y regresión ( $p<0.05$ ). Por otro lado, los melanomas gruesos presentaron con mayor frecuencia velo azul blanquecino, crisálidas o líneas blancas cortas, pigmentación azul negra, áreas rojo lechosas, patrón en arco iris, pseudolagunas, ulceración, vasos irregulares y un patrón vascular polimorfo ( $p<0.05$ ).

Cabe destacar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de asimetría de colores ( $p=0.395$ ) ni de estructuras ( $p=0.598$ ).

**Tabla 25. Relación de frecuencias de estructuras dermatoscópicas en función de la profundidad de invasión.**

	<b>Melanoma <i>in situ</i></b> <b>(n=52, %)</b>	<b>Melanoma &lt;0.8</b> <b>(n=98, %)</b>	<b>Melanoma ≥0.8</b> <b>(n=95, %)</b>	<b>p</b>
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	36 (69.2)	41 (41.8)	33 (34.7)	<b>0.000</b>
<b>Glóbulos irregulares</b>	22 (42.3)	51 (52.0)	37 (38.9)	0.172
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	22 (42.3)	54 (55.1)	40 (42.1)	0.139
<b>Regresión</b>	21 (40.4)	47 (48.0)	24 (25.3)	<b>0.004</b>
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	9 (17.3)	35 (35.7)	52 (54.7)	<b>0.000</b>
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	8 (15.4)	15 (15.3)	6 (6.3)	0.104
<b>Proyecciones</b>	7 (13.5)	23 (23.5)	18 (18.9)	0.333
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	6 (11.5)	7 (7.1)	5 (5.3)	0.376
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	5 (9.6)	13 (13.3)	15 (15.8)	0.576
<b>Velo azul blanquecino</b>	4 (7.7)	17 (17.3)	55 (57.9)	<b>0.000</b>
<b>Retículo negativo</b>	4 (7.7)	7 (7.1)	7 (7.4)	0.992
<b>Vasos irregulares</b>	4 (7.7)	21 (21.4)	41 (43.2)	<b>0.000</b>
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	4 (7.7)	24 (24.5)	40 (42.1)	<b>0.000</b>
<b>Pigmentación azul negra</b>	3 (5.8)	5 (5.1)	18 (18.9)	<b>0.003</b>
<b>Áreas rojo lechosas</b>	2 (3.8)	14 (14.3)	34 (35.8)	<b>0.000</b>
<b>Ulceración</b>	0 (0.0)	4 (4.1)	35 (36.8)	<b>0.000</b>
<b>Patrón en arco iris</b>	0 (0.0)	6 (6.1)	25 (26.3)	<b>0.000</b>
<b>Pseudolagunas</b>	0 (0.0)	3 (3.1)	23 (24.2)	<b>0.000</b>

#### **5.2.3.9.2 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo según espesor**

Para realizar el cálculo de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de cada variable dermatoscópica individual se seleccionaron en una segunda etapa 2 cohortes: melanomas de espesor inferior a 0.8 mm (n=150) y melanomas de espesor superior a 0.8 mm (n=95). Las Tablas 26 y 27 muestran de forma esquemática los resultados por colores y estructuras.

La presencia de tres o más colores alcanzó la sensibilidad más alta (88.4%). El color con mayor sensibilidad fue el marrón oscuro (83.2%), y el rojo o rosa presentó la mayor especificidad (81.3%). Todos los valores predictivos positivos y negativos de colores y asimetrías fueron inferiores al 80%.

**Tabla 26. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los colores y asimetrías para la detección de espesor mayor o igual a 0.8 mm.**

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>Marrón oscuro</b>	83.2	6.0	35.9	36.0
<b>Marrón claro</b>	82.1	4.7	35.3	29.2
<b>Negro</b>	57.9	46.0	40.4	63.3
<b>Rojo o rosa</b>	51.6	81.3	63.6	72.6
<b>Azul o gris</b>	46.7	81.1	49.0	79.5
<b>Blanco</b>	43.2	80.7	58.6	69.1
<b>Tres o más colores</b>	88.4	18.0	40.6	71.1
<b>Cuatro o más colores</b>	68.4	60.0	52.0	75.0
<b>Asimetría de colores</b>	78.9	22.7	39.3	63.0
<b>Asimetría de estructuras</b>	78.9	16.0	37.3	54.5

Las estructuras que demostraron una mayor especificidad para el grosor mayor o igual a 0.8 mm fueron las pseudolagunas (98.0%), la ulceración (96.7%) y el patrón en arcoíris (95.3%). Las pseudolagunas y la ulceración presentaron el valor predictivo positivo más alto (88.5% y 87.5%, respectivamente). Todos los valores predictivos negativos fueron inferiores al 80%.

**Tabla 27. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las estructuras para la detección de espesor mayor o igual a 0.8 mm.**

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>Velo azul blanquecino</b>	57.9	86.0	72.4	76.3
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	54.7	70.7	54.2	71.1
<b>Vasos irregulares</b>	43.2	83.3	62.1	69.8
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	42.1	81.3	58.8	68.9
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	42.1	49.3	34.5	57.4
<b>Glóbulos irregulares</b>	38.9	51.3	33.6	57.0
<b>Ulceración</b>	36.8	96.7	87.5	70.7
<b>Áreas rojo lechosas</b>	35.8	89.3	68.0	68.7
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	34.7	48.7	30.0	54.1
<b>Patrón en arco iris</b>	26.3	95.3	78.1	67.1
<b>Regresión</b>	25.3	54.7	26.1	53.6
<b>Pseudolagunas</b>	24.2	98.0	88.5	67.1
<b>Proyecciones</b>	18.9	80.0	37.5	60.9
<b>Pigmentación azul negra</b>	18.9	94.7	69.2	64.8
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	15.8	88.0	45.5	62.3
<b>Retículo negativo</b>	7.4	92.7	38.9	61.2
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	6.3	84.7	20.7	58.8
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	5.3	91.3	27.8	60.4

### **5.2.3.9.3 Razón de probabilidades según espesor**

En las Tablas 28 y 29 se muestran la fuerza de asociación de los diferentes colores, asimetrías y estructuras dermatoscópicas en función de la profundidad de invasión.

Aquellos parámetros con valor inferior a 1 se asociaron a melanomas *in situ* o invasivos finos (<0.8 mm), mientras que los valores superiores a 1 se asociaron a melanomas gruesos (≥0.8 mm).

**Tabla 28. Razón de probabilidades de los colores y asimetrías según espesor.**

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Rojo o rosa</b>	4.641	2.611-8.242
<b>Azul o gris</b>	3.743	2.044-6.853
<b>Blanco</b>	3.168	1.785-5.626
<b>Negro</b>	1.123	0.632-1.965
<b>Marrón oscuro</b>	0.315	0.133-0.740
<b>Marrón claro</b>	0.225	0.081-0.562
<b>Tres o más colores</b>	1.676	0.789-3.563
<b>Asimetría de colores</b>	1.099	0.589-2.051
<b>Asimetría de estructuras</b>	0.714	0.370-1.380

**Tabla 29. Razón de probabilidades de las estructuras según espesor.**

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ulceración</b>	16.917	6.326-45.265
<b>Pseudolagunas</b>	15.653	4.549-53.854
<b>Velo azul blanquecino</b>	8.446	4.568-15.67
<b>Patrón en arco iris</b>	7.296	3.018-17.687
<b>Áreas rojo lechosas</b>	4.668	2.395-9.096
<b>Pigmentación azul negra</b>	4.149	1.724-9.983
<b>Vasos irregulares</b>	3.796	2.102-6.855
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	2.913	1.702-4.973
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	1.375	0.656-2.880
<b>Retículo negativo</b>	1.005	0.376-2.690
<b>Proyecciones</b>	0.935	0.488-1.792
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	0.708	0.422-1.189
<b>Glóbulos irregulares</b>	0.673	0.399-1.134
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	0.585	0.202-1.699
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	0.505	0.295-0.856
<b>Regresión</b>	0.408	0.238-0.717
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	0.372	0.149-0.950

De forma resumida, la Tabla 30 muestra los colores y estructuras que han demostrado en nuestra serie una asociación estadísticamente significativa con los melanomas finos y gruesos, respectivamente.

**Tabla 30. Asociación entre variables dermatoscópicas y espesor de Breslow.**

	<b>Melanomas &lt;0.8 mm</b>	<b>Melanomas ≥0.8 mm</b>
<b>Colores</b>	Marrón claro Marrón oscuro	Rojo o rosa Azul o gris Blanco
<b>Estructuras</b>	Retículo pigmentado atípico Regresión Áreas hipopigmentadas múltiples	Velo azul blanquecino (palpable) Crisálidas o líneas blancas cortas Vasos irregulares Pigmentación azul negra Áreas rojo lechosas Patrón en arco iris Pseudolagunas Ulceración

### 5.3 Análisis de concordancia

En una segunda etapa del estudio, se seleccionaron una serie de 200 imágenes dermatoscópicas para determinar la correlación interobservador entre cinco dermatólogos, tres de ellos con más de cinco años de experiencia en dermatoscopia (J.A.A.I, B.L.M y E.R.L.) y dos de ellos con menos de cinco años (L.M.N.B., E. H. T.). Por lo tanto, se incluyeron en este estudio un total de 1000 valoraciones de imágenes dermatoscópicas.

La relación de grupos diagnósticos en esta segunda serie se recoge en la Tabla 31. Se incluyeron un total de 116 tumores malignos (58%), de los cuales 99 lesiones correspondían a melanoma maligno (49.5% del total). De todos los melanomas, el 15.1% (n=15) eran “in situ”, mientras que el 41.4% (n=41) presentaban un espesor de Breslow inferior a 0.8 mm y el 43.4% (n=43) un espesor mayor o igual de 0.8 mm.

Dentro del subgrupo de nevus melanocíticos (n=76; 38.0% del total), se incluyeron nevus con atipia histológica (n=22; 28.9%), nevus melanocíticos sin atipia histológica (n=45; 59.2%), nevus de Spitz (n=4; 5.2%) y nevus azules (n=5; 6.7%).

En el subgrupo de tumores no melanocíticos (n=25; 12.5% del total), se incluyeron carcinomas basocelulares (n=14; 56.0%), dermatofibromas (n=2; 8%), queratosis seborreicas (n=5; 20%), carcinomas epidermoides (n=2; 8%) y otros tumores cutáneos o miscelánea (n=2; 8%).

**Tabla 31. Distribución de grupos diagnósticos en la serie de 200 casos.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Melanoma</b>	99	49.5
<b>NM sin atipia histológica</b>	45	22.5
<b>NM con atipia histológica</b>	22	11.0
<b>Nevus azul</b>	5	2.5
<b>Nevus de Spitz</b>	4	2.0
<b>Carcinoma basocelular</b>	14	7.0
<b>Queratosis seborreica</b>	5	2.5
<b>Dermatofibroma</b>	2	1.0
<b>Carcinoma epidermoide</b>	2	1.0
<b>Otros tumores</b>	2	1.0
<b>Total</b>	200	100

El primero de los análisis (Tabla 32) se realizó mediante el test Kappa de Cohen para pares de examinadores, comparando a cada observador con los resultados del dermatólogo con más años de experiencia en dermatoscopia (J.A.A.I). El grado de concordancia medio se consideró moderado para los dermatólogos con más de cinco años de experiencia en dermatoscopia (0.42 y 0.40), y aceptable para los dermatólogos con menos de cinco años de experiencia (0.33 en ambos casos)



**Tabla 32. Análisis de concordancia mediante el coeficiente Kappa de Cohen.**

<b>Variables</b>	<b>E.R.L.</b>	<b>B.L.M.</b>	<b>L.M.N.B.</b>	<b>E.H.T.</b>	<b>Media</b>
<b>Tres o más colores</b>	0.55	0.59	0.33	0.47	0.48
<b>Asimetría de colores</b>	0.57	0.59	0.49	0.34	0.49
<b>Asimetría de estructuras</b>	0.56	0.64	0.40	0.25	0.46
<b>Asimetría de colores (0-2)</b>	0.46	0.48	0.41	0.28	0.40
<b>Asimetría de estructuras (0-2)</b>	0.44	0.48	0.34	0.27	0.38
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	0.49	0.72	0.46	0.38	0.51
<b>Regresión</b>	0.63	0.56	0.42	0.40	0.50
<b>Retículo negativo</b>	0.43	0.49	0.32	0.59	0.45
<b>Proyecciones</b>	0.55	0.47	0.39	0.37	0.44
<b>Pseudolagunas</b>	0.61	0.36	0.34	0.48	0.44
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	0.27	0.44	0.47	0.40	0.39
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	0.51	0.40	0.34	0.30	0.38
<b>Glóbulos irregulares</b>	0.35	0.31	0.36	0.30	0.33
<b>Vasos irregulares</b>	0.25	0.44	0.23	0.43	0.33
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	0.25	0.27	0.26	0.33	0.27
<b>Áreas rojo lechosas</b>	0.26	0.26	0.15	0.31	0.24
<b>Patrón en arcoíris</b>	0.29	0.45	0.20	0.00	0.23
<b>Velo azul blanquecino</b>	0.21	0.14	0.22	0.18	0.18
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	0.23	0.19	0.15	0.17	0.18
<b>Manchas hiperpigmentadas</b>	0.47	0.49	0.28	0.30	0.15
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	0.38	0.14	0.03	0.05	0.15
<b>Pigmentación azul negra</b>	0.23	0.06	0.21	0.02	0.13

El segundo de los análisis (Tabla 33) se realizó mediante el test Kappa de Fleiss para la valoración de la concordancia global entre los 5 observadores.

**Tabla 33. Análisis de concordancia mediante el coeficiente Kappa de Fleiss.**

	<b>K</b>
<b>Tres o más colores</b>	0.46
<b>Cuatro o más colores</b>	0.41
<b>Asimetría de colores</b>	0.46
<b>Asimetría de estructuras</b>	0.49
<b>Asimetría de colores (0-2)</b>	0.35
<b>Asimetría de estructuras (0-2)</b>	0.36
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	0.55
<b>Patrón vascular polimorfo</b>	0.48
<b>Regresión</b>	0.47
<b>Proyecciones</b>	0.45
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	0.42
<b>Pseudolagunas</b>	0.41
<b>Retículo negativo</b>	0.40
<b>Glóbulos irregulares</b>	0.38
<b>Vasos irregulares</b>	0.37
<b>Manchas hiperpigmentadas irregulares</b>	0.37
<b>Velo azul blanquecino</b>	0.35
<b>Patrón en arcoíris</b>	0.34
<b>Áreas rojo lechosas</b>	0.30
<b>Marcas cutáneas prominentes</b>	0.23
<b>Pigmentación azul negra</b>	0.18
<b>Áreas hipopigmentadas múltiples</b>	0.16
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	0.05

Mediante este análisis, se identificaron diez variables relevantes cuya concordancia resultó moderada: tres o más colores, asimetría de colores (sí/no), asimetría de estructuras (sí/no), retículo pigmentado atípico, proyecciones, regresión, retículo negativo, crisálidas o líneas blancas cortas, pseudolagunas y el patrón vascular polimorfo. Si bien la concordancia para cuatro o más colores fue superior a 0.4, su valor resultó ligeramente inferior al de tres o más colores (0.41 vs. 0.46).

El análisis interobservador permitió descartar por su baja reproducibilidad (concordancia ligera o aceptable baja) algunas estructuras dermatoscópicas como las marcas cutáneas prominentes, la pigmentación azul negra, las áreas hipopigmentadas múltiples y las áreas marrones sin estructuras.

La Tabla 34 resume de forma esquemática el grado de concordancia para cada estructura.

**Tabla 34. Grado de concordancia para colores y estructuras dermatoscópicas entre cinco observadores.**

Concordancia moderada	Concordancia aceptable	Concordancia ligera
Tres o más colores Asimetría de colores y estructuras Retículo pigmentado atípico Proyecciones Regresión Crisálidas o líneas blancas cortas Pseudolagunas Patrón vascular polimorfo Retículo negativo	Glóbulos irregulares Vasos irregulares Manchas hiperpigmentadas irregulares Velo azul blanquecino Patrón en arco iris Áreas rojo lechosas Marcas cutáneas prominentes	Pigmentación azul negra Áreas hipopigmentadas múltiples Áreas marrones sin estructuras

#### 5.4 Propuesta de algoritmos para el diagnóstico de melanoma

Mediante un análisis de regresión logística a partir de la serie de 741 imágenes, se seleccionaron un conjunto de variables independientes estadísticamente significativas con una adecuada precisión diagnóstica y concordancia interobservador, y a cada una de estas variables se le asignó un valor de puntuación determinado.

Se elaboraron dos propuestas de algoritmos diagnósticos que se exponen en las Tablas 35 y 36. El primero de ellos, denominado PASS incluye exclusivamente criterios dermatoscópicos: **Policromía**, **Asimetría de colores y estructuras**, y estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma o “*Specific Structures*”. El segundo de ellos, denominado AS-PASS (edad o “*Age*”, tamaño o “*Size*”, **Policromía**, **Asimetría de colores y estructuras**, estructuras específicas o “*Specific Structures*”) incluye criterios clínicos (edad mayor de 60 años y diámetro mayor de 10 mm) así como los criterios dermatoscópicos previos para aumentar la capacidad diagnóstica del test.

**Tabla 35. Algoritmo PASS para el diagnóstico dermatoscópico de malignidad.**

<b>Algoritmo PASS</b>		
<b>Variables dermatoscópicas</b>	<b>Policromía:</b> ≥3 colores	1
	<b>Asimetría de colores</b> (cualquier eje)	1
	<b>Asimetría de estructuras</b> (cualquier eje)	1
	<b>Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma*</b>	
	- Presencia de 1 estructura	1
	- Presencia de 2 o más estructuras	2
<b>Puntuación total máxima (PASS)</b>		5

**Tabla 36. Algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de malignidad.**

<b>Algoritmo AS-PASS</b>		
<b>Variables clínicas</b>	<b>Edad</b> ≥ 60 años	2
	<b>Diámetro</b> ≥ 10 mm	2
<b>Variables dermatoscópicas</b>	<b>Policromía:</b> ≥3 colores	3
	<b>Asimetría de colores</b> (cualquier eje)	3
	<b>Asimetría de estructuras</b> (cualquier eje)	3
	<b>Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma*</b>	
	- 1 estructura	3
	- 2 o más estructuras	5
<b>Puntuación total máxima (AS-PASS)</b>		18

\*El conjunto de las 12 estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma a considerar en ambos algoritmos se muestra en la Tabla 37 y la Figura 15.

**Tabla 37. Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma en los algoritmos PASS y AS-PASS.**

Áreas rojo lechosas	Pseudolagunas
Crisálidas	Regresión
Glóbulos irregulares	Retículo negativo
Manchas irregulares	Retículo pigmentado
Patrón arco iris	Vasos irregulares
Proyecciones	Velo azul blanquecino

**Figura 15. Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma en los algoritmos PASS y AS-PASS.**



### 5.4.1 Algoritmo PASS

#### 5.4.1.1 Diagnóstico de melanoma

En la Tabla 38 se recogen los resultados de frecuencias del algoritmo PASS para el diagnóstico de melanoma en nuestra serie de casos. Ninguno de los melanomas presentó una puntuación de 0 en este algoritmo, mientras que el 26.8% de los tumores no melanoma presentaron esta misma puntuación. Destaca el elevado número de melanomas en la categoría de 5 puntos (65.3% del total; n= 160) respecto al resto de puntuaciones. El intervalo de 3 o más puntos permitió identificar al 97.1% de los melanomas de la serie. Solo 7 de 245 melanomas (2.8%) presentaron una puntuación inferior.

La Tabla 39 muestra los resultados de sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica e índice de Youden para cada punto de corte. Se identificó como punto de corte óptimo la determinación de una puntuación PASS 3 o más para el diagnóstico de melanoma (sensibilidad 97.5%, especificidad 62.0%, exactitud diagnóstica 0.736 e índice de Youden 0.591). Este punto de corte presentó un índice de Youden superior respecto al resto.

**Tabla 38. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo PASS para el diagnóstico de melanoma.**

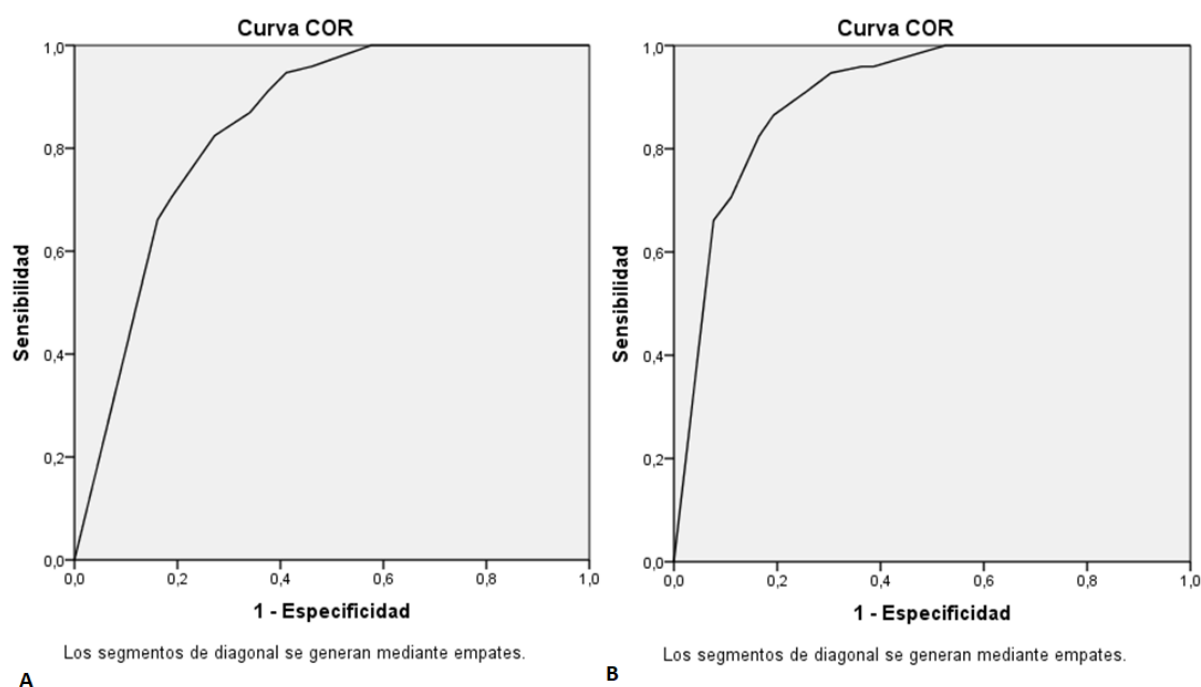
<b>PASS</b>	<b>Melanoma (n=245, %)</b>	<b>No melanoma (n=496, %)</b>	<b>Total (n=741, %)</b>
<b>0</b>	0 (0.0)	133 (26.8)	133 (17.9)
<b>1</b>	1 (0.4)	90 (18.1)	91 (12.3)
<b>2</b>	6 (2.4)	85 (17.1)	91 (12.3)
<b>3</b>	36 (14.7)	71 (14.3)	107 (14.4)
<b>4</b>	42 (17.1)	47 (9.5)	89 (12.0)
<b>5</b>	160 (65.3)	70 (14.1)	230 (31.0)

**Tabla 39. Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica e índice de Youden en algoritmo PASS para diagnóstico de melanoma.**

PASS	S (%)	E (%)	Exactitud diagnóstica	Índice de Youden
≥0	100.0	0.0	0.330	0.000
≥1	100.0	26.8	0.510	0.268
≥2	99.6	44.9	0.630	0.445
≥3	<b>97.5</b>	<b>62.0</b>	<b>0.736</b>	<b>0.595</b>
≥4	82.4	76.4	0.784	0.588
≥5	65.3	85.8	0.790	0.511

Las curvas ROC de este modelo de algoritmo diagnóstico se muestran en la Figura 16. Se obtuvo un resultado de área bajo la curva (AUC) de 0.864 (95% CI 0.839-0.890) sobre la cohorte de lesiones melanocíticas y no melanocíticas (n=741), y un resultado de AUC 0.918 (95% CI 0.896-0.940) al tratar solo sobre lesiones melanocíticas (n=597).

**Figura 16. Curvas ROC basadas en puntuación de 0 a 5 (algoritmo PASS) para el diagnóstico de melanoma. A, AUC 0.864 (cohorte lesiones melanocíticas y no melanocíticas). B, AUC 0.918 (cohorte lesiones melanocíticas).**



### 5.4.1.2 Diagnóstico de tumor maligno

Los resultados de frecuencias del algoritmo PASS para el diagnóstico de tumor maligno en nuestra serie de casos se presentan en la Tabla 30. Un 58.2% de los tumores malignos presentaron una puntuación PASS de 5. El intervalo de 3 o más puntos permitió identificar el 92% de los tumores malignos de la serie. Sólo 27 de 340 tumores malignos (8%) presentaron una puntuación inferior.

Al igual que para el diagnóstico de melanoma, se identificó como punto de corte óptimo la determinación de una puntuación PASS 3 o más (sensibilidad 92.0%, especificidad 71.8%, exactitud diagnóstica 0.811 e índice de Youden 0.638). Este punto de corte presentó un índice de Youden y una exactitud diagnóstica superior respecto al resto de alternativas, como se observa en la Tabla 30.

**Tabla 40. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo PASS para el diagnóstico de tumor maligno.**

PASS	Tumor maligno (n=340, %)	Tumor benigno (n=401, %)	Total (n=741, %)
<b>0</b>	5 (1.5)	128 (31.9)	133 (17.9)
<b>1</b>	9 (2.6)	82 (20.4)	91 (12.3)
<b>2</b>	13 (3.8)	78 (19.5)	91 (12.3)
<b>3</b>	60 (17.6)	47 (11.7)	107 (14.4)
<b>4</b>	55 (16.2)	34 (8.5)	89 (12.0)
<b>5</b>	198 (58.2)	32 (8.0)	230 (31.0)

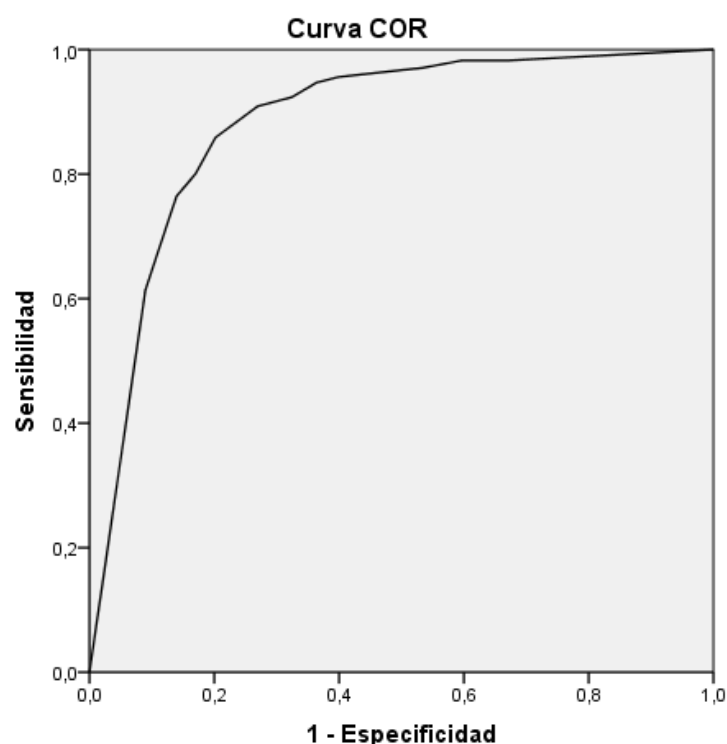
**Tabla 41. Sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica e índice de Youden en algoritmo PASS para diagnóstico de tumor maligno.**

PASS	S (%)	E (%)	Exactitud diagnóstica	Índice de Youden
<b>≥0</b>	100.0	0.0	0.458	0.000
<b>≥1</b>	98.5	31.9	0.624	0.304
<b>≥2</b>	95.8	52.3	0.723	0.481
<b>≥3</b>	<b>92.0</b>	<b>71.8</b>	<b>0.811</b>	<b>0.638</b>
<b>≥4</b>	74.4	81.7	0.793	0.561
<b>≥5</b>	58.2	92.0	0.765	0.402



Las curvas ROC para este modelo de algoritmo presentaron un resultado de AUC 0.883 (95% CI 0.858-0.908) sobre la cohorte de lesiones melanocíticas y no melanocíticas (n=741).

**Figura 17. Curva ROC basada en puntuación de 0 a 5 (algoritmo PASS) para el diagnóstico de tumor maligno. AUC 0.883 (95% CI 0.858-0.908).**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

## 5.4.2 Algoritmo AS-PASS

### 5.4.2.1 Diagnóstico de melanoma

Los valores de frecuencias del algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de melanoma aparecen reflejados en la Tabla 42. Ninguno de los melanomas presentó una puntuación inferior a 3, y solamente 3 casos (1.2%) una puntuación inferior a 8. Un elevado número de melanomas se concentraron en puntuaciones iguales o superiores a 14 (72.2%). El intervalo de 10 o más puntos permitió identificar al 93.0% de los melanomas de la serie. Solo 17 de 245 melanomas (6.9%) presentaron una puntuación inferior.

**Tabla 42. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de melanoma.**

<b>AS-PASS</b>	<b>Melanoma (n=245, %)</b>	<b>No melanoma (n=496, %)</b>	<b>Total (n=741, %)</b>
<b>0</b>	0 (0.0)	95 (19.2)	95 (12.8)
<b>1</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>2</b>	0 (0.0)	36 (7.3)	36 (4.9)
<b>3</b>	1 (0.4)	55 (11.1)	56 (7.6)
<b>4</b>	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.4)
<b>5</b>	0 (0.0)	41 (8.3)	41 (5.5)
<b>6</b>	1 (0.4)	48 (9.7)	49 (6.6)
<b>7</b>	1 (0.4)	9 (1.8)	10 (1.3)
<b>8</b>	9 (3.7)	44 (8.9)	53 (7.2)
<b>9</b>	5 (2.0)	19 (3.8)	24 (3.2)
<b>10</b>	8 (3.3)	17 (3.4)	25 (3.4)
<b>11</b>	16 (6.5)	25 (5.0)	41 (5.5)
<b>12</b>	13 (5.3)	9 (1.8)	22 (3.0)
<b>13</b>	14 (5.7)	18 (3.6)	32 (4.3)
<b>14</b>	40 (16.3)	27 (5.4)	67 (9.0)
<b>15</b>	10 (4.1)	3 (0.6)	13 (1.8)
<b>16</b>	73 (29.8)	36 (7.3)	109 (14.7)
<b>17</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>18</b>	54 (22.0)	11 (2.2)	65 (8.8)

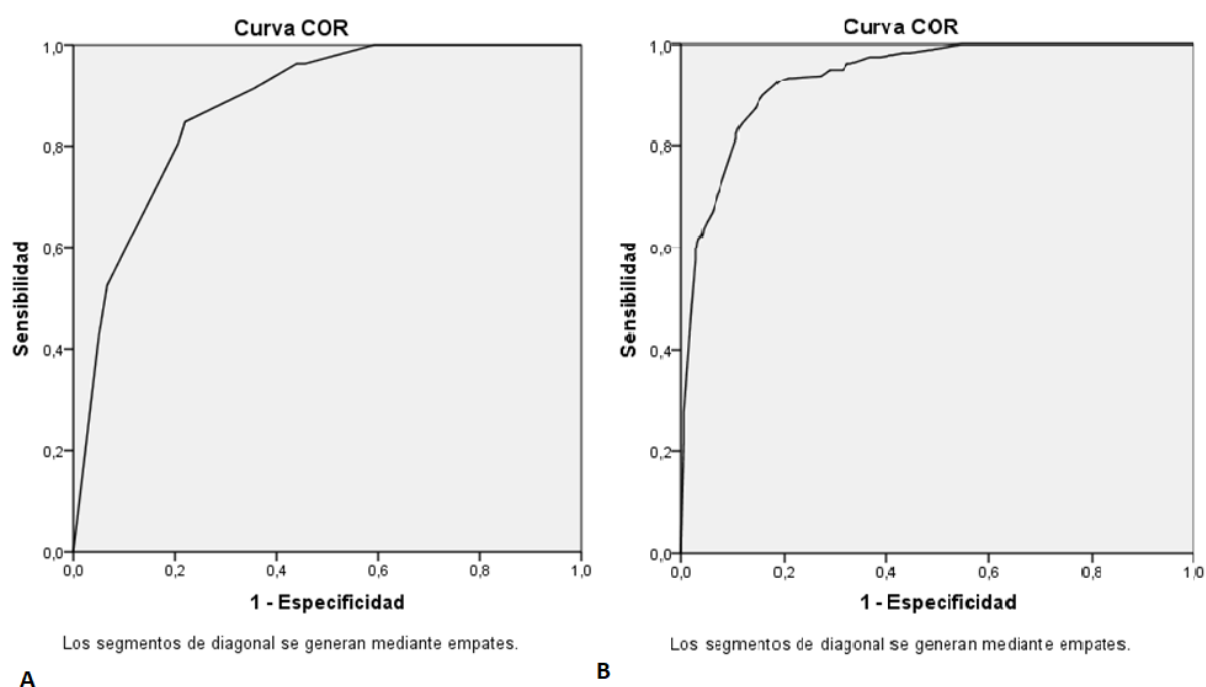
Se identificó como punto de corte óptimo la determinación de una puntuación ASAP 10 o más para el diagnóstico de melanoma (sensibilidad 93.0%, especificidad 70.5%, exactitud diagnóstica 0.780 e índice de Youden 0.635), como se puede observar en la Tabla 43. Este punto de corte presentó un índice de Youden superior respecto al resto de alternativas

**Tabla 43. Sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica e índice de Youden en algoritmo AS-PASS para diagnóstico de melanoma**

AS-PASS	S (%)	E (%)	Exactitud diagnóstica	Índice de Youden
≥0	100.0	0.0	0.330	0.000
≥1	100.0	19.1	0.458	0.191
≥2	100.0	19.1	0.458	0.191
≥3	100.0	26.4	0.507	0.264
≥4	99.5	37.5	0.580	0.370
≥5	99.5	38.1	0.584	0.376
≥6	99.5	46.3	0.639	0.458
≥7	99.1	56.0	0.703	0.551
≥8	98.7	57.8	0.713	0.565
≥9	95.1	66.7	0.761	0.618
≥10	<b>93.0</b>	<b>70.5</b>	<b>0.780</b>	<b>0.635</b>
≥11	89.7	73.7	0.792	0.634
≥12	83.2	79.0	0.804	0.622
≥13	77.9	80.8	0.798	0.587
≥14	72.2	84.4	0.804	0.566
≥15	55.9	89.9	0.786	0.458
≥16	51.8	90.5	0.777	0.423
≥17	22.0	97.7	0.727	0.197
≥18	22.0	97.7	0.727	0.197

Se calcularon las curvas ROC de este modelo (Figura 18) y se obtuvo un resultado de AUC 0.893 (95% CI 0.871-0.916) sobre la cohorte de lesiones melanocíticas y no melanocíticas (n=741), y un resultado de AUC 0.947 (95% CI 0.931-0.964) al tratar solo sobre lesiones melanocíticas (n=597).

**Figura 18. Curvas ROC basadas en puntuación de 0 a 18 (algoritmo AS-PASS) para el diagnóstico de melanoma. A, AUC 0.879 (cohorte lesiones melanocíticas y no melanocíticas). B, AUC 0.947 (cohorte lesiones melanocíticas).**



#### 5.4.2.2 Diagnóstico de tumor maligno

Como se puede observar en las Tablas 44 y 45, el 94.0% y 87.0% de los tumores malignos presentaron una puntuación superior a 8 y 10 puntos, respectivamente. Según los valores más altos de exactitud diagnóstica e índice de Youden, se identificó la puntuación ASAP 10 o más como el punto de corte óptimo para esta prueba (sensibilidad 87.0%, especificidad 80.5%, exactitud diagnóstica 0.835 e índice de Youden 0.675).

**Tabla 44. Distribución de frecuencias según puntuación en algoritmo AS-PASS para el diagnóstico de tumor maligno.**

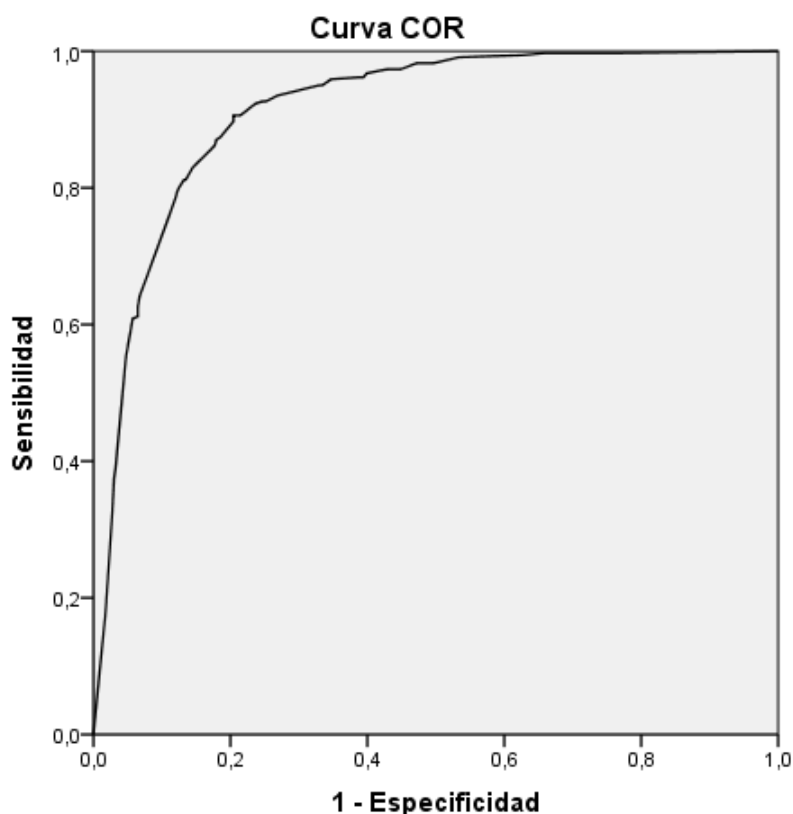
<b>AS-PASS</b>	<b>Tumor maligno (n=340, %)</b>	<b>Tumor benigno (n=401, %)</b>	<b>Total (n=741, %)</b>
<b>0</b>	1 (0.0)	94 (23.4)	95 (12.8)
<b>1</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>2</b>	3 (0.9)	33 (8.2)	36 (4.9)
<b>3</b>	2 (0.6)	54 (13.5)	56 (7.6)
<b>4</b>	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
<b>5</b>	8 (2.4)	33 (8.2)	41 (5.5)
<b>6</b>	1 (0.3)	48 (12.0)	49 (6.6)
<b>7</b>	4 (1.2)	6 (1.5)	10 (1.3)
<b>8</b>	16 (4.7)	37 (9.2)	53 (7.2)
<b>9</b>	8 (2.4)	16 (4.0)	24 (3.2)
<b>10</b>	20 (5.9)	5 (1.2)	25 (3.4)
<b>11</b>	21 (6.2)	20 (5.0)	41 (5.5)
<b>12</b>	15 (4.4)	7 (1.7)	22 (3.0)
<b>13</b>	22 (6.5)	10 (2.5)	32 (4.3)
<b>14</b>	48 (14.1)	19 (4.7)	67 (9.0)
<b>15</b>	11 (3.2)	2 (0.5)	13 (1.8)
<b>16</b>	100 (29.4)	9 (2.2)	109 (14.7)
<b>17</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>18</b>	59 (17.4)	6 (1.5)	65 (8.8)

**Tabla 45. Sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica e índice de Youden en algoritmo AS-PASS para diagnóstico de tumor maligno**

AS-PASS	S (%)	E (%)	Exactitud diagnóstica	Índice de Youden
≥0	100.0	0.0	0.458	0.000
≥1	99.7	23.4	0.584	0.231
≥2	99.7	23.4	0.584	0.231
≥3	98.8	31.6	0.624	0.304
≥4	98.2	45.1	0.695	0.433
≥5	97.9	45.6	0.696	0.435
≥6	95.5	53.8	0.730	0.493
≥7	95.2	65.8	0.793	0.610
≥8	94.1	67.3	0.796	0.614
≥9	89.4	76.5	0.824	0.659
<b>≥10</b>	<b>87.0</b>	<b>80.5</b>	<b>0.835</b>	<b>0.675</b>
≥11	81.1	81.7	0.815	0.628
≥12	75.0	86.7	0.813	0.617
≥13	70.5	88.5	0.802	0.590
≥14	64.1	91.0	0.786	0.551
≥15	50.0	95.7	0.747	0.457
≥16	46.7	96.2	0.735	0.429
≥17	17.3	98.5	0.612	0.158
≥18	17.3	98.5	0.612	0.158

Las curvas ROC basadas en puntuación de 0 a 18 para este modelo de algoritmo presentaron un resultado de AUC 0.914 (95% CI 0.893-0.934) sobre la cohorte de lesiones melanocíticas y no melanocíticas (n=741).

**Figura 19. Curva ROC basada en puntuación de 0 a 18 (algoritmo AS-PASS) para el diagnóstico de tumor maligno. AUC 0.914 (95% CI 0.893-0.934).**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

### 5.4.3 Aplicabilidad de los algoritmos propuestos

Para valorar la fiabilidad de la prueba se aplicaron ambos algoritmos sobre la serie de 200 imágenes valorada previamente por tres observadores diferentes (J.A.A.I., B.L.M. y L.M.N.B.), con el fin de aglutinar un total de 600 valoraciones dermatoscópicas.

El grado de concordancia entre los observadores se valoró mediante el coeficiente Kappa de Fleiss, obteniendo un  $K=0.592$  para valor PASS  $\geq 3$  y un  $K=0.621$  para el algoritmo AS-PASS  $\geq 10$ . Por lo tanto, ambos algoritmos muestran un grado de acuerdo considerable.

En la Tabla 46, se presentan los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para el diagnóstico de melanoma mediante ambos algoritmos descritos en esta muestra.

**Tabla 46. Parámetros estadísticos asociados al diagnóstico de melanoma mediante el algoritmo PASS y AS-PASS en la muestra de 600 valoraciones dermatoscópicas.**

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>PASS</b>	97.6	44.2	63.1	95.0
<b>AS-PASS</b>	95.9	53.7	67.0	93.1

Por último, en la Tabla 47 se muestran estos mismos valores para el diagnóstico de tumor maligno. En ambas situaciones mantienen unos valores altos de sensibilidad (94.2 – 95.9%) y valor predictivo negativo (88.5 – 93.1%).

**Tabla 47. Parámetros estadísticos asociados al diagnóstico de tumor maligno mediante el algoritmo PASS y AS-PASS en la muestra de 600 valoraciones dermatoscópicas.**

	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>PASS</b>	96.5	51.1	73.2	91.4
<b>AS-PASS</b>	94.2	61.5	77.1	88.5



## ***6. Discusión***



## **6.1 Impacto de variables clínicas y epidemiológicas en el diagnóstico de melanoma**

En la última década, algunos autores como Tognetti, *et al.* han estudiado el impacto de las variables clínicas y epidemiológicas en el diagnóstico precoz de melanoma con vistas a su incorporación a algoritmos diagnósticos en dermatoscopia.<sup>71</sup> En su trabajo publicado en el año 2018, cinco expertos dermatoscopistas realizaron un análisis de 450 imágenes dermatoscópicas que incluían 300 nevus atípicos y 150 melanomas. Estos autores observaron que algunas variables clínicas y epidemiológicas presentaban mayor asociación con el diagnóstico de melanoma que algunas estructuras dermatoscópicas.

En el presente estudio se analizaron edad, sexo, diámetro y localización del tumor.

### **6.1.1 Edad**

El envejecimiento progresivo de la población mundial en las próximas décadas hace esperable que la incidencia de melanoma aumente en los próximos años, tal y como analizaron Whiteman, *et al.*<sup>79</sup> en un análisis predictivo a más de 15 años. Si bien algunos países han mostrado indicios de estabilización de la incidencia en la última década, otros países siguen detectando un aumento tanto en la incidencia como en la mortalidad por melanoma.<sup>80-85</sup> Es por ello que el estudio de esta variable tiene y tendrá especial relevancia.

La edad media de diagnóstico de melanoma cutáneo en nuestra serie fue de 58.52 años. Nuestros resultados son comparables a los observados en otros estudios realizados en nuestro país y muestran edades superiores a las observadas en algunos registros mundiales.<sup>81-85</sup>

En la población de nuestra serie menor de 60 años, el diagnóstico de benignidad se realizó con mayor frecuencia que el de melanoma (74.5% vs. 25.5%) mientras que por encima de los 60 años los resultados fueron similares (47.5% vs. 52.5%). El punto de corte de edad mayor de 60 años como criterio para el diagnóstico de melanoma mostró en nuestro trabajo una OR 2.636 (95% IC 1.915-3.628), por lo

tanto, equiparable a la fuerza de asociación de los glóbulos marrones irregulares o las marcas cutáneas prominentes.

Es importante resaltar que la mayor parte de los melanomas incluidos en nuestro trabajo han sido melanomas de extensión superficial localizados en áreas de fotoexposición intermitente, los cuales habitualmente se detectan en pacientes de menor edad que los melanomas nodulares, melanomas lentiginosos acrales o lentigos malignos. En estas variantes clínico-patológicas de melanoma, el factor edad tendría incluso un mayor impacto del observado.<sup>86</sup>

### **6.1.2 Sexo**

La mayor parte de estudios y registros mundiales han puesto de manifiesto una mayor incidencia de melanoma en mujeres, que se ha atribuido históricamente a hábitos de mayor exposición solar recreativa en meses de verano, mayor frecuencia de autoexploración en mujeres y a mayor longevidad de la mujer respecto al hombre.<sup>84,87-</sup>

<sup>88</sup> Sin embargo, en la última década esta tendencia podría estar igualándose, e incluso invirtiéndose, según los registros más recientes de algunos países como Estados Unidos, Canada, Australia y Nueva Zelanda.<sup>80</sup> Diversos registros en Occidente han puesto en evidencia la influencia de la edad en ambos grupos. En población joven, la afectación de mujeres suele superar a la de los hombres, mientras que en población mayor de 65 años esta tendencia se invierte. Para algunos autores, el segmento poblacional de mujeres jóvenes debería ser el objetivo de futuras campañas de prevención primaria mientras que los esfuerzos de prevención secundaria deberían centrarse en ancianos varones.

La influencia del sexo en la localización predominante de los melanomas también es clara, con múltiples estudios que afirman que la afectación en hombres predomina en cara, cuello y tronco mientras que en las mujeres predomina en las piernas. Todo ello concuerda con los hábitos clásicos de exposición solar en ambos grupos.<sup>87-88</sup>

En nuestra serie de melanomas, la frecuencia entre sexos fue muy similar (50.6% en mujeres y 49.4% en hombres), y no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de melanoma entre ambos

subgrupos, motivo por el que no se incluyó en los algoritmos propuestos en este trabajo. Estos resultados coinciden con los de Tognetti, *et al.*<sup>71</sup>, en los que el sexo fue la variable clínica con menor impacto en el diagnóstico de melanoma de todas las estudiadas, no incluyéndose en el algoritmo *iDScore*.

### 6.1.3 Diámetro tumoral

En 2007, Abbasi, *et al.*<sup>89</sup> realizaron el mayor estudio hasta la fecha sobre la influencia del diámetro tumoral en el diagnóstico de melanoma. Los autores analizaron 1657 biopsias de lesiones melanocíticas, de las cuales el 51.5% presentaban un diámetro inferior a 6 mm, el cual representa el punto de corte de la regla ABCD clínica. Estudiaron la frecuencia de melanoma *in situ* e invasivo en función del diámetro tumoral, y observaron dos puntos de corte en los que la frecuencia de melanoma aumentaba drásticamente. El porcentaje de melanomas detectados entre las lesiones de 5-6 mm era la mitad que el observado en lesiones de 6.01-7.00 mm (4.3% vs. 8.3%). Los resultados eran todavía más acentuados en el punto de corte entre 9.01-10.00 mm y más de 10 mm (11.2% vs 21.9%). La frecuencia de melanoma *in situ* fue similar o superior a la de melanoma invasivo en diámetros inferiores a 10 mm, mientras que por encima de 10 mm ambas frecuencias fueron equiparables (11.4% vs 10.5%).

En nuestro trabajo el 58.8% de los melanomas presentaba un diámetro superior a 10 mm, mientras que el 41.2% medían menos de 10 mm. El diagnóstico de melanoma se observó con mayor frecuencia en lesiones con un tamaño superior a 10 mm (61.0% vs. 39.0%) de forma estadísticamente significativa. Estos hallazgos corroboran los observados por otros autores y por ello este criterio ha sido también incluido en nuestros algoritmos.

No obstante, este punto de corte dejaría pasar melanomas en fases muy precoces, lo que se ha descrito en la literatura como “micro-melanomas”. Varios trabajos han intentado caracterizar esta entidad, que todavía se encuentra poco definida.<sup>90-92</sup> Para algunos autores el tamaño máximo para considerar este diagnóstico sería el de 6 mm<sup>90</sup>, mientras que otros como Bono, *et al.*<sup>91</sup> lo han determinado en 3 mm o Megaris, *et al.*<sup>92</sup> en 5 mm. La frecuencia de micro-melanoma resultó baja en estas series (7-10%). Sin embargo, un porcentaje no desdeñable de casos fueron

invasivos al diagnóstico (25-27%), por lo que siempre debemos considerar otros criterios además del diámetro tumoral a la hora de valorar lesiones sospechosas de pequeño tamaño. En el estudio de Megaris, *et al.*<sup>92</sup> el patrón dermatoscópico más frecuente de los micro-melanomas fue el patrón reticular y desestructurado. Las estructuras dermatoscópicas más frecuentemente observadas fueron los puntos o glóbulos, las áreas hiperpigmentadas irregulares o *microblotches*, y el retículo pigmentado atípico. La presencia de otras estructuras como las líneas blancas cortas, el velo azul blanquecino, la regresión o el patrón vascular atípico fue excepcional ya que, acorde a los resultados de nuestro estudio, son más frecuentes en melanomas más evolucionados.

En nuestro análisis se observaron diferencias estadísticamente significativas entre diámetro y espesor tumoral: a mayor diámetro, mayor profundidad de invasión. Moreno, *et al.*<sup>93</sup> analizaron la asociación entre diámetro tumoral y espesor de Breslow (Tis-T1 vs. T2-T4) en una cohorte de 1610 melanomas. Las variables se estudiaron de forma estratificada por edad y localización del tumor. En su estudio, la correlación más fuerte entre diámetro y espesor tumoral se encontró en pacientes de 30-60 años ( $r=0.42$ ) y en tumores localizados en miembros superiores ( $r=0.55$ ). Aunque debido a la etiopatogenia se asume una asociación clara entre estas dos variables, la fuerza de correlación fue solamente moderada en todos los subgrupos.<sup>93</sup>

#### **6.1.4 Localización anatómica**

En nuestro estudio se excluyeron aquellos tumores con localizaciones especiales (cara, piel acral, mucosas, uñas) debido a que las diferencias anatómicas de la piel y anejos de estas localizaciones pudieran dificultar la identificación de las estructuras dermatoscópicas que formaran parte del algoritmo diagnóstico.<sup>1-3</sup> Finalmente, la localización del tumor en nuestro estudio no se asoció con el diagnóstico de melanoma o de benignidad.

### **6.2 Rendimiento de los criterios de lesión melanocítica de la Primera Etapa**

La primera etapa del MDDE requiere la identificación de al menos uno de los criterios de lesión melanocítica (retículo pigmentado, puntos o glóbulos, proyecciones, pigmentación azul homogénea, patrón paralelo en el caso de las lesiones palmo-plantares y pseudorretículo en lesiones faciales) para determinar si una lesión es melanocítica. La aplicación de los criterios permitió clasificar correctamente al 92.3% de los melanomas y al 97.5% de los nevus melanocíticos. La estructura que mostró mayor sensibilidad fue el retículo pigmentado (73.1%) seguido de los puntos o glóbulos marrones (70.6%), mientras que la más específica fueron las proyecciones (97.6%). Estos hallazgos coinciden con los observados por Chen, *et al.*<sup>94</sup> Estos autores analizaron en 2015 un total de 9168 sobre los que aplicaron los criterios de la Primera Etapa. Los autores obtuvieron una sensibilidad del 85%, discretamente inferior a la nuestra, y una especificidad del 94%. El 7.3% de las lesiones fueron erróneamente clasificadas. El 4.5% de sus casos fueron falsos positivos en lesiones que se confirmaron histológicamente como no melanocíticas (principalmente queratosis actínicas, queratosis seborreicas y liquenoides). El 2.7% de sus casos fueron falsos negativos en lesiones melanocíticas, principalmente nevus melanocíticos intradérmicos que se consideraron carcinomas basocelulares o queratosis seborreicas.

Como han reflejado Tschandl, *et al.* la especificidad de este método podría verse influida por la población de estudio. En su trabajo sobre 707 imágenes, los resultados de especificidad fueron superiores al analizar población europea que australiana (67.9% vs. 33.6%). Esto probablemente se deba a la presencia de mayor exposición solar y lentigos solares de estos últimos. Ésta y otras excepciones al método ya han sido analizadas por Scope, *et al.*<sup>95</sup> en un estudio sobre lesiones no melanocíticas que simulan criterios de la primera Etapa. Las excepciones que podrían inducir erróneamente falsos positivos se muestran en la tabla 48.

Uno de los inconvenientes de la primera etapa del MDDE supone el riesgo de clasificar erróneamente un melanoma como una queratosis seborreica. En nuestra cohorte hasta el 7.3% de los melanomas presentaron surcos y crestas, 11.8% un margen bien definido, 6.9% tapones córneos y 3.3% quistes de milio. Todos estos son criterios de queratosis seborreica que podrían haber inducido a error en estas lesiones difíciles. Existen varios artículos en relación con las queratosis seborreicas atípicas y los

melanomas que simulan queratosis seborreicas.<sup>96-98</sup> Carrera, *et al.*<sup>98</sup> publicaron en 2017 el mayor trabajo sobre melanomas que simulan queratosis seborreicas. Los autores analizaron 134 melanomas que simulaban queratosis seborreicas y hasta el 32% de éstas fueron erróneamente clasificadas por expertos como tumores benignos a pesar del uso de la dermatoscopia. Los autores determinaron que la presencia de algunas estructuras dermatoscópicas como la pigmentación azul-negra, restos de retículo pigmentado, proyecciones en la periferia o velo azul blanquecina son características que deben alertarnos sobre la posible malignidad de lesiones que presentan otros criterios de queratosis seborreica.

**Tabla 48. Excepciones a los criterios de la Primera Etapa.**

<b>Criterio dermatoscópico</b>	<b>Lesiones no melanocíticas</b>
<b>Retículo pigmentado</b>	Queratosis seborreica, lentigo solar, dermatofibroma, pezón accesorio.
<b>Glóbulos agregados</b>	Queratosis seborreica, dermatofibroma, hemorragia subcórnea, carcinoma basocelular, metástasis cutáneas.
<b>Proyecciones</b>	Queratosis seborreicas, carcinoma basocelular.
<b>Pigmentación azul homogénea</b>	Angioma, angioqueratoma, sarcoma de Kaposi, tatuaje por radiación, carcinoma basocelular, melanoma dérmico primario, metástasis de melanoma.

Por último, en ocasiones excepcionales los melanomas pueden presentar una ausencia completa de criterios de lesión melanocítica y de otras lesiones benignas lo que haría considerarlas como lesiones indeterminadas.<sup>99</sup> Esto haría recomendable su estudio histológico también por lo que, de acuerdo con algunos autores, la repercusión de un diagnóstico inicial erróneo en este ámbito sería inferior a la esperada.

### **6.3 Rendimiento de las estructuras dermatoscópicas específicas en el diagnóstico de melanoma**



La identificación de estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma es un paso fundamental de la Segunda Etapa del MDDE.<sup>27,33</sup> Clásicamente se han reconocido diez estructuras específicas de melanoma,<sup>33</sup> a las que en la última década se han ido añadiendo progresivamente otras de nueva descripción.<sup>26,74-78</sup>

La Tabla 49 muestra los valores de máxima sensibilidad, especificidad, y razón de probabilidades de varias estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma que se han publicado en revisiones anteriores. En nuestro trabajo hemos analizado estas estructuras y otras recientemente descritas lo que nos permite ampliar los datos. Observamos valores de especificidad similares, con cifras superiores al 90% en la mayor parte de las estructuras, salvo algunas como los glóbulos irregulares y los vasos atípicos, que probablemente se detectaran también en un número considerable de carcinomas basocelulares. La mayoría de las estructuras dermatoscópicas se asociaron a melanoma de forma similar en ambas series, aunque destacaron las diferencias observadas respecto a las áreas marrones sin estructuras (OR 27.9 vs.5.3 en nuestro estudio). Al ser una estructura asociada exclusivamente al melanoma *in situ*, es probable que las diferencias de volumen y distribución de diagnósticos entre series de imágenes hayan podido contribuir a ello (96 vs 52 melanomas *in situ* en nuestra serie). Otras estructuras que en nuestra serie han demostrado una alta razón de probabilidades son las áreas rojo lechosas (OR 13.875) y la pigmentación azul negra (3.562).

Según el artículo original de Menzies, *et al.* 10% de los melanomas podrían no presentar ningún criterio dermatoscópico de melanoma.<sup>49</sup> Es probable que hoy en día este porcentaje sea relativamente inferior ya que se han descrito múltiples estructuras y patrones vasculares sugestivos de melanoma desde entonces.<sup>26,74-78</sup> De hecho, en nuestro trabajo todos los melanomas presentaban al menos una estructura específica de melanoma, y el 86.5% dos o más. Este hecho ha sido escasamente referenciado en la literatura, y resulta muy superior al 54.5% que observaron Zalaudek, *et al.* en un trabajo reciente sobre dermatoscopia de melanomas asociados a nevus.<sup>100</sup>

En el año 2007 Puig, *et al.*<sup>101</sup> analizaron las características de 93 melanomas de difícil diagnóstico. Entre ellos identificaron tres patrones dermatoscópicos: lesiones que carecían de estructuras específicas (16.4%), lesiones que simulaban lesiones no

melanocíticas (14.4%) y lesiones que simulaban nevus melanocíticos benignos (69%). La mayor parte de esas lesiones sin estructuras hacían referencia a melanomas amelanóticos e hipopigmentadas en los que hoy en día la presencia de un patrón vascular atípico o la ulceración aumentarían el índice de sospecha de malignidad.

**Tabla 49. Valores máximos de sensibilidad, especificidad y OR de estructuras dermatoscópicas en publicaciones previas.**

<b>Estructura dermatoscópica</b>	<b>Máxima sensibilidad (%)</b>	<b>Máxima especificidad (%)</b>	<b>Máxima OR</b>
<b>Puntos y/o glóbulos atípicos</b>	88	97	4.8
<b>Retículo pigmentado atípico</b>	77	89	9.0
<b>Vasos atípicos</b>	63	96	12.5
<b>Áreas marrones sin estructuras</b>	63	96	28.0
<b>Colores (5-6)</b>	53	95	3.2
<b>Velo azul blanquecino</b>	51	99	13.0
<b>Regresión</b>	46	94	8.0
<b>Manchas hiperpigmentadas</b>	38	88	4.1
<b>Proyecciones</b>	23	99	5.8
<b>Retículo negativo</b>	22	95	2.0
<b>Crisálidas o líneas blancas cortas</b>	5	99	3.9

Por último, un trabajo reciente publicado por Pampena, *et al.*<sup>102</sup> ha revisado los hallazgos dermatoscópicos de variantes infrecuentes de melanoma entre las que incluyeron melanomas amelanóticos, melanomas de células de balonizadas, melanomas desmoplásicos, melanomas foliculares, melanomas nevoides y melanomas verrucosos. El patrón dermatoscópico predominante de muchas de estas variantes fue vascular sobre un fondo rosado y con estructuras blanquecinas. La mayoría de estos subtipos no cumplen ningún criterio de lesión melanocítica de la Primera Etapa por lo que se considerarían lesiones de difícil diagnóstico y se requiere un alto nivel de sospecha para su diagnóstico. Una excepción a lo anterior sería el melanoma dérmico

primario, una variante de origen controvertido que puede mostrar una pigmentación azul homogénea similar a la del nevus azul. Este hallazgo también puede observarse en algunas metástasis de melanoma, como se ha mencionado en las clasificaciones propuestas por algunos trabajos.<sup>103-106</sup>

## **6.4 Diferencias clínicas y dermatoscópicas entre melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia histológica**

En las últimas décadas, la incidencia de melanoma en la población general ha aumentado principalmente a costa de una detección precoz de melanomas finos.<sup>107</sup> El desarrollo de la dermatoscopia ha permitido aumentar la capacidad de detección en fases iniciales respecto a la exploración visual. Sin embargo, nuestra capacidad para diferenciar a través de la dermatoscopia, e incluso de la histología, entre melanomas *in situ* y nevus melanocíticos con atipia histológica severa en ocasiones es limitada.<sup>108</sup> Hasta la fecha no disponemos de ningún criterio infalible, dermatoscópico o histológico, que permita por sí solo la diferenciación entre estas dos entidades. A pesar de los avances en inmunohistoquímica y biología molecular, no es infrecuente que ante una lesión dudosa o *borderline* no exista un claro consenso entre varios dermatopatólogos.<sup>109</sup>

### **6.4.1 Criterios epidemiológicos y clínicos**

En la práctica clínica, es habitual considerar determinados criterios epidemiológicos y clínicos como la edad, el tamaño y la localización en lesiones equívocas para apoyar o descartar el diagnóstico de malignidad.<sup>71</sup> Estas variables ya se han integrado en algoritmos diagnósticos como el iDScore o el algoritmo de Rubegni, *et al.* para el diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas con regresión publicado en 2016.<sup>110</sup> Al igual que en ambos algoritmos, en nuestro estudio la edad mayor de 60 años y el diámetro superior a 10 mm también se asociaron al diagnóstico de melanoma *in situ*. La localización del tumor asociada a la exposición solar ha demostrado tener un papel determinante en otros trabajos, sin embargo en nuestro estudio no podemos extraer conclusiones ya que más del 94% de las lesiones incluidas se localizaban en

áreas de fotoexposición intermitente, al igual que el 100% de los nevus melanocíticos con atíпия histológica.

#### **6.4.2 Colores**

Las diferencias dermatoscópicas respecto a colores entre ambos grupos han generado históricamente cierta controversia. McKie *et al.* propusieron en 2001 la presencia de tres o más colores como punto de corte ideal para el diagnóstico de melanoma en fases iniciales.<sup>111</sup> En este sentido, observamos diferencias estadísticamente significativas entre nevus melanocíticos y melanomas *in situ* (45.8% vs 80.8%). Si bien la identificación de tres o más colores permite aumentar el índice de sospecha, debemos tener en cuenta que un porcentaje amplio de melanomas en fases iniciales pueden escapar a este criterio si se considera de forma aislada (datos similares a los observados por Blum, *et al.*).<sup>112</sup>

#### **6.4.3 Estructuras dermatoscópicas**

La primera clasificación dermatoscópica de nevus de Clark fue descrita por Hofmann-Wellenhof, *et al.*<sup>113</sup> Se trataba de una clasificación morfológica por patrones (reticular, globular, homogéneo y sus combinaciones). En la serie original, los autores describían un bajo porcentaje de nevus de Clark (7.5%) que presentaban focos de pigmentación excéntrica, un hallazgo que resulta común en melanomas finos. Un año más tarde, Blum *et al.*<sup>114</sup> analizaron una serie de 254 lesiones melanocíticas sospechosas y afirmaron que la combinación de criterios era determinante en la diferenciación entre entidades. En este trabajo, la combinación de un patrón multicomponente (reticular, globular y homogéneo) con focos de pigmentación excéntrica se asoció estadísticamente al diagnóstico de melanoma (25.3% vs. 4.5% nevus atípicos). Sin embargo, esta clasificación inicial tendría escasa utilidad en ausencia de estructuras específicas de melanoma como pusieron en evidencia Arévalo, *et al.*<sup>115</sup>

En el año 2001, Pizzichetta *et al.*<sup>116</sup> analizaron las estructuras dermatoscópicas específicas de melanomas *in situ* e invasivos. Los autores observaron que las

estructuras dermatoscópicas más frecuentes en sus 37 melanomas *in situ* fueron el velo azul-blanquecino no palpable, las áreas azul-grisáceas, los puntos negros y las proyecciones. Desde entonces los hallazgos de series posteriores han variado en función del tamaño muestral, de las estructuras analizadas y del año de publicación. Para Salopek, *et al.*<sup>117</sup> éstas fueron el retículo pigmentado y las manchas irregulares de pigmento. Para Finkle *et al.*<sup>118</sup> fueron la pigmentación excéntrica, la pigmentación multifocal y asimetría de estructuras y colores. En nuestra serie de casos observamos diferencias significativas entre nevus atípicos y melanomas *in situ* más acusadas respecto a la asimetría de estructuras (51.4% vs 84.6%) que a la asimetría de colores (45.8% vs. 71.2%). Sin embargo, no hay que olvidar que un porcentaje amplio de melanomas *in situ* escaparían también a ambos criterios (15.4% y 28.8%, respectivamente). Otros autores han resaltado la alta especificidad en melanomas iniciales de otros hallazgos como el concepto de la isla dermatoscópica,<sup>119</sup> los pseudópodos, las áreas marrones sin estructuras,<sup>120</sup> las marcas cutáneas prominentes, las áreas hiperpigmentadas irregulares o *microblotches*<sup>76</sup> y algunas variantes morfológicas de regresión dermatoscópica. El grupo de Zalaudek *et al.*<sup>121</sup> observaron en 2004 sobre una serie de 158 lesiones con regresión que los nevus melanocíticos presentaron con mayor frecuencia áreas azuladas de regresión con distribución central y que abarcaban menos del 50% de la superficie de la lesión, mientras que los melanomas mostraron con mayor frecuencia áreas blanco-azuladas con distribución irregular y que abarcaban más del 50%.

En nuestro estudio, las estructuras dermatoscópicas que se asociaron a melanomas *in situ* respecto a los nevus melanocíticos con atipia fueron el retículo pigmentado atípico, las crisálidas o líneas blancas cortas y las proyecciones. Estos hallazgos concuerdan con los observados por Rubegni, *et al.* que identificaron en 2016 el retículo pigmentado atípico, las crisálidas y las áreas rosadas como las variables más importantes en la detección precoz de melanoma.<sup>110</sup>

#### **6.4.3.1 Retículo pigmentado atípico**

Seidenari, *et al* estudiaron en 2012 las características específicas del retículo pigmentado atípico en melanomas *in situ*.<sup>122</sup> A diferencia de los nevus atípicos,

observaron que estos melanomas suelen presentar un retículo atípico extenso, que abarca más del 50% de la lesión, y que presenta variaciones en su morfología en diferentes áreas de la lesión. En comparación con melanomas de mayor tamaño, el retículo pigmentado atípico se observó en melanomas de pequeño tamaño (“micro-melanomas”) con mayor frecuencia que otras estructuras dermatoscópicas. No obstante, los autores alertaron de que en torno a un 50% de los melanomas *in situ* de su serie no mostraban restos de retículo por lo que siempre debemos buscar otras estructuras.<sup>123</sup> De hecho, en nuestra serie la ausencia de retículo pigmentado atípico se observó en un porcentaje considerable de melanomas *in situ* (30.8%).

#### **6.4.3.2 Crisálidas o líneas blancas cortas**

Verzi, *et al.* pusieron en evidencia en 2017 la importancia de la detección de crisálidas en nevus atípicos.<sup>124</sup> En su serie de 1507 lesiones melanocíticas, esta estructura se observó en el 22% de los melanomas y apenas en 1,6% de los nevus atípicos (98% de especificidad), resultados similares a los observados en nuestra cohorte. Además, observaron dos situaciones excepcionales donde estas estructuras se presentan con mayor frecuencia: los nevus en localizaciones especiales (genitales) y los nevus de Spitz. Los autores concluyeron que la identificación de crisálidas tendría especial interés en el seguimiento de pacientes de alto riesgo con un elevado número de nevus atípicos y antecedentes de melanoma, algo que ya había sido reseñado por Balagula, *et al* en 2012.<sup>125</sup>

#### **6.4.3.3 Regresión dermatoscópica**

Al contrario que en otros trabajos, es destacable que en nuestra serie las diferencias entre ambos grupos respecto a regresión dermatoscópica no hayan mostrado significación estadística.<sup>110,126,127</sup> Este hallazgo podría estar explicado por varios motivos. El criterio de diferentes patólogos podría haber influido en la selección de los casos. Como se ha comentado previamente, el patrón de regresión también podría manifestarse de diferentes formas en ambos grupos diagnósticos. Existe una nomenclatura muy heterogénea respecto a las variantes morfológicas de regresión en función del autor y del año, que se han agrupado en nuestro trabajo como una única

variable. Seidenari, *et al.* publicaron en 2010 una revisión de 255 lesiones melanocíticas con signos dermatoscópicos de regresión y diferenciaron hasta once variantes morfológicas de regresión.<sup>126</sup> En su serie observaron que las áreas blanquecinas, el velo azul-grisáceo y las áreas azules extensas fueron más frecuentes en melanomas invasivos, mientras que los melanomas *in situ* presentaban con mayor frecuencia áreas marrones claras y áreas reticulares azul-grisáceas. Los autores determinaron que la presencia de más de tres variantes morfológicas en una sola lesión fue más frecuente en melanomas invasivos (41.8%) que en lesiones nevus melanocíticos atípicos (6.5%). Si bien esta clasificación podría tener cierto interés diagnóstico, algunas variantes de regresión que establecieron todavía están muy poco definidas y probablemente exista una gran variabilidad inter-observador en su detección que haya limitado la estandarización de esta terminología en años posteriores.

#### **6.4.3.4 Otras estructuras**

Aunque no pudimos demostrar en nuestra serie diferencias significativas en la presencia de algunas estructuras dermatoscópicas recientemente introducidas como las áreas marrones sin estructuras<sup>120,128</sup> o las marcas cutáneas prominentes<sup>76</sup>, observamos una tendencia positiva de mayor frecuencia en melanomas (6.9% vs. 9.6%, y 5.6% vs 11.5% respectivamente). Esto podría deberse al menor tamaño muestral de nuestra serie de lesiones pigmentadas equívocas en comparación con la de Lallas, *et al.*<sup>76</sup> (1285 melanomas *in situ*) y Annesi, *et al.*<sup>120</sup> (198 lesiones pigmentadas). A pesar de ello, nuestro análisis de concordancia muestra que se trata de estructuras dermatoscópicas difíciles de identificar y con una amplia variabilidad inter-observador (coeficiente Kappa de Fleiss <0.3) por lo que consideramos que su utilidad en algoritmos diagnósticos es menor de la esperada.

A pesar de todo lo anterior, existe un pequeño porcentaje de melanomas de lento crecimiento durante años que muestran pocas o ninguna característica dermatoscópica de melanoma en la exploración basal (“melanomas de lento crecimiento”).<sup>129</sup> Aunque todos los melanomas de nuestra serie presentaron al menos alguno de los criterios dermatoscópicos específicos de melanoma, es probable que

exista cierto sesgo de selección. Argenziano, *et al.* identificaron en 2010 un subgrupo de 103 melanomas en los que pequeños cambios, detectados hasta 33 meses después de la exploración inicial, permitieron el diagnóstico de malignidad.<sup>129</sup> Estos pequeños cambios fueron incremento asimétrico del tamaño, cambios en la simetría de estructuras, o aparición de nuevas estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma (33%). El seguimiento en el tiempo mediante fotografías macroscópicas y dermatoscópicas de lesiones sospechosas, más que una simple valoración transversal, resulta fundamental para la detección de estos melanomas incipientes.<sup>130,131</sup>

## **6.5 Diferencias dermatoscópicas entre melanomas de espesor menor de 0.8 mm y mayor o igual a 0.8 mm**

### **6.5.1 Comparativa frente a estudios previos**

Hasta la fecha, escasos trabajos han hecho referencia a la capacidad de la dermatoscopia para predecir el espesor tumoral de los melanomas previamente a la extirpación quirúrgica. La mayor parte de estos estudios datan de hace más de 20 años; muchos de ellos incorporan nomenclatura que hoy consideramos en desuso y valoran escasas estructuras dermatoscópicas en series de pocos casos.<sup>132-138</sup>

En 1997 Argenziano *et al.*<sup>132</sup> publicaron las diferencias de colores y estructuras dermatoscópicas que observaron entre melanomas finos y gruesos de una cohorte de 72 melanomas (41 finos o de espesor inferior a 0.76 mm, y 31 gruesos o de espesor mayor de 0.75 mm). En su serie, los melanomas finos mostraron una mayor frecuencia de retículo pigmentado (95% vs. 68%), proyecciones o sus variantes (83% vs. 71%) y áreas blancas cicatriciales de regresión (56% vs. 39%). Al contrario, los melanomas gruesos mostraron con mayor frecuencia áreas azul-grises (24% vs. 94%), asimetría estructural (76% vs. 87%) y un patrón vascular atípico (17% vs. 64%). Estos mismos hallazgos dermatoscópicos fueron corroborados posteriormente en el análisis de 84 melanomas que realizó Stante, *et al.*<sup>133</sup>

Dos años después de la publicación original, Argenziano *et al.*<sup>134</sup> propusieron el primer algoritmo clínico-dermatoscópico rudimentario para la predicción de melanomas de espesor mayor de 0.76 combinando las variables de palpabilidad (uno de los criterios más empleados en ese momento<sup>135,136</sup>), el diámetro mayor de 15 mm, y



tres variables dermatoscópicas (retículo pigmentado, áreas azul-grises y un patrón vascular atípico). De esta forma, este algoritmo de cribado permitió clasificar correctamente el 89% de una serie de 122 melanomas, en comparación con el 75% de la palpación aislada y el 80% con los criterios exclusivamente dermatoscópicos. Aunque esta aproximación inicial resultaba interesante, los autores no continuaron desarrollando este concepto en series más amplias en años posteriores.

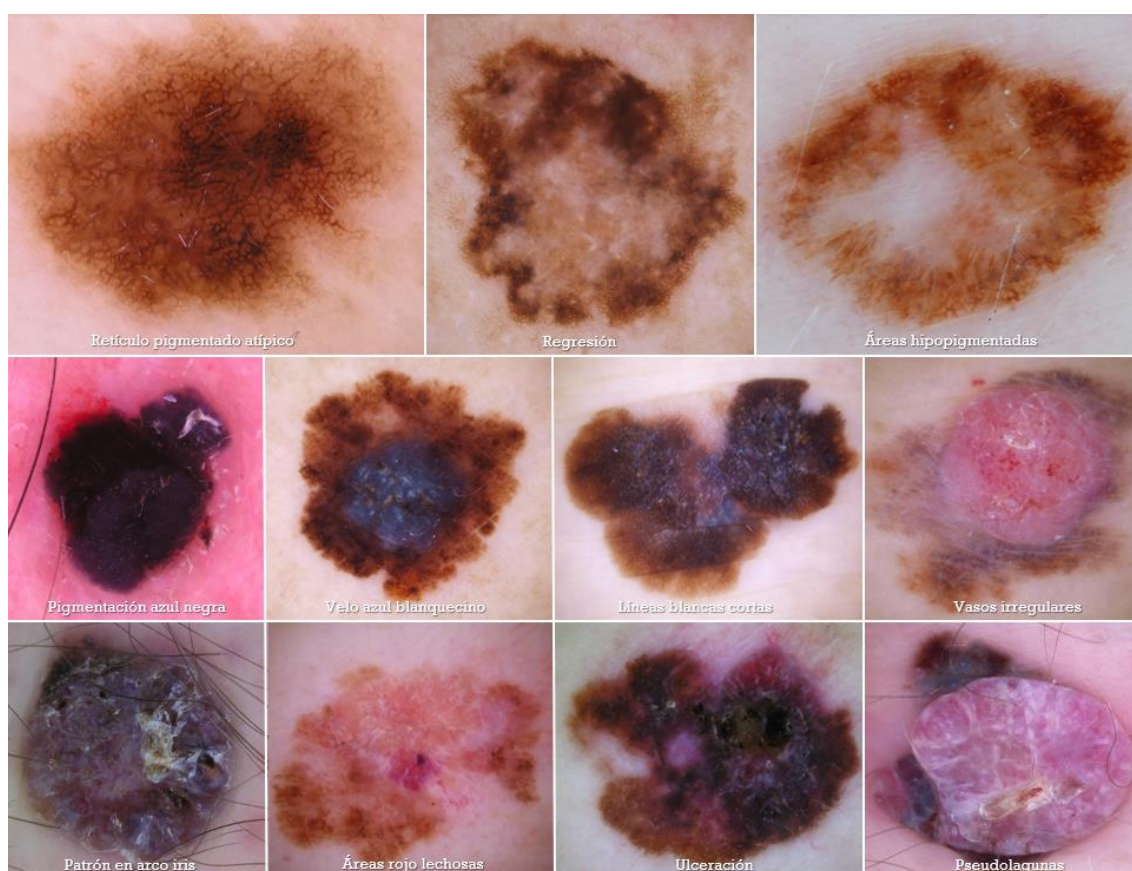
En el año 2000, el grupo de Carli, *et al.*<sup>137</sup> estudiaron el impacto del espesor de Breslow en la detección preoperatoria de melanomas mediante la regla del ABCD dermatoscópico. En su revisión de 84 melanomas mediante este método, los autores demostraron que los valores de puntuación TDS aumentaban acorde al grosor tumoral. Se estableció un punto de corte de TDS  $\geq 6.8$  que permitió clasificar los melanomas de espesor mayor a 0.75 mm con cierta fiabilidad (sensibilidad 80%, especificidad 84%, exactitud diagnóstica 82% y AUC 0.90).<sup>137,138</sup> No obstante, la complejidad del cálculo numérico de este algoritmo dermatoscópico ha dificultado su estandarización en la práctica clínica.

En 2010, Rubegni *et al.*<sup>139</sup> publicaron un trabajo en el que se analizaron 141 melanomas por medio de un análisis dermatoscópico digital computerizado. Se analizaron múltiples variables geométricas, colorimétricas y estructurales para determinar mediante un análisis de regresión logística que los melanomas de espesor inferior a 1 mm presentaban un área de superficie inferior, bordes más atenuados y mayor simetría que los melanomas gruesos. Por otro lado, los melanomas gruesos mostraban mayor frecuencia de tonos azules y desorden arquitectural. Desarrollaron una matriz de clasificación que permitió una correcta clasificación del 75.7% de melanomas finos y 89.8% de melanomas gruesos.

Nuestra serie de casos abarca un tamaño muestral superior al de los estudios anteriores al incluir un total de 245 melanomas de todos los rangos de espesor. Además, amplía el número de variables a estudio incluyendo las estructuras dermatoscópicas de melanoma que se han descrito en los últimos 10 a 15 años y se adapta a la nueva estadificación de la 8ª edición de la AJCC<sup>139,140</sup>, donde el punto de corte entre melanomas finos e intermedios, potencialmente tributarios de biopsia selectiva de ganglio centinela, se modifica de 0.75 a 0.8 mm (T1a-T1b).

En nuestro análisis de variables clínicas y epidemiológicas, solamente alcanzó significación estadística el diámetro tumoral mayor de 10 mm. Estos hallazgos concuerdan con la observación de Argenziano, *et al.*<sup>134</sup> sobre la mayor frecuencia de un mayor diámetro tumoral en melanomas gruesos (15 mm como punto de corte en su algoritmo).

**Figura 20. Estructuras dermatoscópicas con asociación estadísticamente significativa con melanomas finos y gruesos**



De forma similar a todos los estudios anteriores, la presencia de color azul-gris se asoció con melanomas invasores gruesos. Los colores blanco y rojo o rosa también presentaron esta asociación con espesor  $\geq 0.8$  mm en nuestra serie, al contrario que el color marrón claro que se observó con mayor frecuencia en melanomas in situ e invasores finos ( $p < 0.05$ ). No alcanzaron significación estadística las diferencias de asimetrías de colores ni estructuras entre los dos grupos, al contrario que en el estudio

publicado por Rubegni, *et al.*<sup>139</sup> Es probable que su análisis computerizado siguiera criterios más estrictos que el ojo humano a la hora de valorar este parámetro.

Respecto a las estructuras, se asociaron con melanomas de espesor mayor de 0.8 mm la ulceración (OR 16.917), las pseudolagunas (OR 15.653), el velo azul blanquecino (OR 8.446), las áreas rojo lechosas (OR 4.668), los vasos irregulares (OR 3.796), la pigmentación azul negra (OR 4.149) y las crisálidas (OR 2.913). La asociación de crisálidas con el espesor tumoral ya se había puesto en evidencia previamente en la serie de 144 melanomas de Verzi, *et al.* Al igual que en el estudio inicial de Argenziano, *et al.* se asociaron con melanomas de espesor <0.8 mm la presencia de retículo pigmentado atípico, regresión en cualquiera de sus variantes y también las áreas hipopigmentadas múltiples.

Todos los estudios anteriores habían excluido de su población de estudio los melanomas acrales debido a sus peculiaridades dermatoscópicas. En 2018 el grupo de Mun, *et al.*<sup>142</sup> publicaron una serie de 75 pacientes sobre las diferencias dermatoscópicas observadas entre melanomas de espesor menor de 2 mm o mayor de 2mm, el umbral que marca actualmente los márgenes de ampliación en un segundo tiempo tras el diagnóstico histológico (1 vs. 2 cm). En su serie, los melanomas iniciales presentaban con mayor frecuencia asimetría, patrón paralelo del surco, manchas hiperpigmentadas, puntos y glóbulos. En cambio, los melanomas gruesos presentaron una mayor fuerza de asociación con el color azul (OR 7.09), blanco (OR 5.04), los vasos atípicos (OR 34.58), el velo azul-blanquecino (OR 9.60) y la ulceración (OR 5.08). Aunque nuestro estudio excluyera también los melanomas acrales y no analizara sus patrones específicos, los resultados que hemos observado en relación a los colores las y estructuras concuerdan en gran medida con los obtenidos por estos autores.

Recientemente ha sido publicado un trabajo multicéntrico de la IDS que ha estudiado las diferencias dermatoscópicas entre melanomas nodulares finos ( $\leq 2$  mm), melanomas nodulares gruesos ( $> 2$  mm) y tumores cutáneos no melanoma nodulares.<sup>143</sup> Si bien los resultados observados por los autores son interesantes, consideramos que este punto de corte tiene escasa repercusión en la planificación terapéutica de pacientes con melanoma, al contrario que la marcada en nuestro estudio (0.8 mm).

### 6.5.2 Aplicaciones del diagnóstico preoperatorio de espesor tumoral

Es posible que la combinación de técnicas diagnósticas permita en un futuro afinar con mayor precisión la clasificación preoperatoria de melanomas finos y gruesos, de tal forma que podamos optimizar el tratamiento quirúrgico de forma individualizada. En los últimos años se han publicado series de casos que apoyan la combinación de técnicas de imagen novedosas para el análisis preoperatorio de melanomas, como son la microscopía confocal de reflectancia<sup>144</sup>, la tomografía de coherencia óptica dinámica<sup>145</sup>, técnicas de imagen multispectral<sup>146</sup>, y la ecografía cutánea de alta frecuencia (superior a 15 MHz)<sup>147-149</sup>. Esta última probablemente sea la que haya tenido mayor difusión en los servicios de Dermatología nacionales, y la que hoy en día presenta mayor evidencia científica de todas las anteriores.

Nos encontramos actualmente en un escenario cada vez más crítico con el papel de la biopsia selectiva de ganglio centinela positiva tras los resultados del ensayo clínico MSLT-II (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*)<sup>150</sup> y DECOG-SLT<sup>151</sup>. Tal es la controversia que en los últimos años, algunos autores han propuesto modificar el esquema clásico de cirugía de melanoma en dos tiempos que se ha defendido durante años, bajo escasa evidencia científica, por parte de la mayoría de guías clínicas internacionales (extirpación con bordes ajustados y posteriormente, ampliación de márgenes en función del espesor de Breslow).<sup>152-154</sup> En nuestra práctica clínica, observamos que la cirugía de ampliación de márgenes resulta innecesaria en un elevado porcentaje de pacientes con melanomas iniciales completamente extirpados en un primer tiempo.<sup>155</sup>

La capacidad de distinguir determinados colores y estructuras dermatoscópicas que permitan identificar con fiabilidad melanomas iniciales con bajo riesgo de invasión linfovascular podría ahorrar a un gran volumen de pacientes una segunda intervención de la que no obtendrían beneficio. Esta medida no sólo reduciría las repercusiones psicológicas asociadas a una segunda intervención quirúrgica que algunos pacientes nunca llegan a comprender, sino que también ayudaría a aliviar las listas de espera quirúrgicas y a mejorar la situación económica del Sistema Nacional de Salud. Algunas publicaciones han hecho referencia a este abordaje terapéutico propuesto.<sup>156,157</sup> No obstante, todavía hacen falta estudios con un mayor volumen de casos y mayor

número de observadores para obtener una mayor carga de evidencia científica que permita modificar las guías clínicas actuales.

## **6.6 Concordancia inter-observador de criterios de lesión melanocítica y estructuras dermatoscópicas de melanoma**

Desde las primeras publicaciones sobre el uso de la dermatoscopia, pocos trabajos han intentado determinar el grado de concordancia entre diferentes observadores para la detección de las estructuras dermatoscópicas.<sup>26,27,158,159</sup>

La publicación en 2003 de los resultados de la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia supuso un hito muy importante en este sentido.<sup>27</sup> En uno de los objetivos de este estudio, los autores analizaron el grado de acuerdo inter-observador (coeficiente Kappa de Fleiss) e intra-observador (coeficiente Kappa de Cohen) entre 40 expertos en la valoración de 85 lesiones melanocíticas. Se valoró la aplicación de cuatro algoritmos diagnósticos (análisis de patrones, regla ABCD, método de Menzies y listado de los 7 puntos de Argenziano) así como la detección de los criterios o estructuras dermatoscópicas que los componen (Tabla 50). Este estudio puso en evidencia que el grado de acuerdo fue superior para la aplicación de los métodos diagnósticos (moderado o  $K > 0.4$ ) que para la mayor parte de estructuras dermatoscópicas (aceptable o  $K = 0.2-0.4$ , con excepciones). Los autores justificaron estas diferencias a la importancia de la impresión global (*Gestalt*) de una imagen dermatoscópica en la sospecha de malignidad de un observador, independientemente de la presencia de criterios individuales. Estos resultados son similares a los obtenidos en los trabajos de Dolianitis, *et al.*<sup>158</sup> y Carli, *et al.*<sup>159</sup> realizados en observadores inexpertos, por lo que serían independientes del entrenamiento previo en dermatoscopia.

En nuestro trabajo, la correlación entre cinco observadores de diferente rango de experiencia arroja resultados similares a los previos, además de incluir algunas variables de reciente descripción que no habían sido estudiadas con anterioridad. Globalmente, la concordancia en policromía (más de tres colores) y asimetría de colores y estructuras mostró un grado de concordancia moderado ( $K > 0.4$ ), mientras

que la mayor parte de las estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma presentaron una concordancia aceptable salvo excepciones ( $K=0.2-0.4$ ). Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por Carrera, *et al.*<sup>26</sup> en el estudio retrospectivo que realizaron sobre 477 imágenes dermatoscópicas (119 melanomas y 358 nevus) en 130 participantes. Los autores observaron que las variables que indican organización global (desorden arquitectural, simetría de patrón, colores o estructuras) tuvieron mayor grado de acuerdo que las estructuras dermatoscópicas específicas. Es por ello que los algoritmos diagnósticos más recientes han intentado introducir esta variable entre sus criterios, como por ejemplo los algoritmos CASH<sup>61</sup> y TADA<sup>63</sup>.

Algunas estructuras dermatoscópicas en nuestro estudio presentaron mayor concordancia que el resto. Dos de ellas fueron el retículo pigmentado atípico (0.45) y las estructuras de regresión (0.47), como ya se había observado en el análisis de la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia.<sup>27</sup> Las crisálidas o líneas blancas cortas (0.55), el patrón vascular polimorfo (0.48), las proyecciones (0.45) y las pseudolagunas (0.41) también cumplen este criterio en nuestro trabajo y no habían sido valoradas en el estudio anterior. Probablemente su mejor caracterización en la última década ha permitido una mayor fiabilidad respecto a otros criterios de reciente introducción que en nuestra serie han demostrado un bajo grado de acuerdo, como son las marcas cutáneas prominentes (0.23), la pigmentación azul negra (0.18), las áreas hipopigmentadas múltiples (0.16) y las áreas marrones sin estructuras (0.05). Si bien la alta especificidad de estas variables les otorga especial relevancia en la valoración de lesiones equívocas, difícilmente son aplicables en algoritmos generales. Debido a esa baja reproducibilidad en su detección, hemos decidido no incluir estas variables en nuestro método diagnóstico.

**Tabla 50. Grado de correlación inter-observador e intra-observador en algoritmos diagnósticos según la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia.**

	Acuerdo inter-observador		Acuerdo intra-observador	
	K	95% CI	K	95% CI
<b>Análisis de patrones</b>	<b>0.55</b>	<b>0.54-0.56</b>	<b>0.85</b>	<b>0.12-1.00</b>
Patrón global	0.43	0.42-0.43	0.55	0.01-0.98
Retículo pigmentado	0.44	0.43-0.45	0.63	0.09-1.00
Puntos/glóbulos	0.33	0.32-0.34	0.61	0.11-1.00
Proyecciones	0.30	0.29-0.31	0.63	0.11-1.00
Velo azul-blanquecino	0.32	0.32-0.33	0.60	0.13-1.00
Manchas hiperpigmentadas	0.21	0.20-0.21	0.67	0.06-1.00
Hipopigmentación	0.25	0.24-0.26	0.68	0.21-1.00
Estructuras de regresión	0.44	0.43-0.45	0.72	0.28-1.00
Estructuras vasculares	0.50	0.49-0.51	1.00	0.28-1.00
<b>Regla ABCD</b>	<b>0.48</b>	<b>0.47-0.48</b>	<b>0.72</b>	<b>0.11-1.00</b>
Asimetría	0.41	0.40-0.42	0.82	0.08-1.00
Bordes abruptos	0.22	0.22-0.23	0.62	0.08-1.00
Colores	0.35	0.35-0.36	0.64	0.30-1.00
Estructuras dermatoscópicas	0.25	0.24-0.25	0.60	0.20-1.00
<b>Método de Menzies</b>	<b>0.52</b>	<b>0.51-0.52</b>	<b>0.75</b>	<b>0.21-1.00</b>
Color (monocromía)	0.17	0.16-0.18	1.00	0.07-1.00
Simetría de patrón	0.57	0.56-0.58	0.86	0.04-1.00
Criterios positivos	0.21	0.20-0.22	0.61	0.09-1.00
<b>Listado de los 7 puntos</b>	<b>0.47</b>	<b>0.46-0.47</b>	<b>0.72</b>	<b>0.29-1.00</b>
Retículo pigmentado atípico	0.45	0.44-0.46	0.63	0.09-1.00
Velo azul blanquecino	0.33	0.32-0.33	0.52	0.21-1.00
Patrón vascular atípico	0.27	0.26-0.28	1.00	0.06-1.00
Proyecciones irregulares	0.32	0.31-0.33	0.61	0.04-1.00
Manchas irregulares	0.24	0.24-0.25	0.67	0.07-1.00
Puntos/glóbulos irregulares	0.34	0.33-0.35	0.70	0.11-1.00
Estructuras de regresión	0.46	0.45-0.47	0.66	0.18-1.00



## **6.7 Algoritmos diagnósticos: un nuevo método**

### **6.7.1 Algoritmos PASS y AS-PASS**

El análisis de más de 700 imágenes dermatoscópicas que incluyen melanomas, nevus melanocíticos, y tumores no melanocíticos nos ha permitido identificar aquellas variables con mayor correlación inter-observador y mayor capacidad diagnóstica con el fin de proponer dos algoritmos diagnósticos.

El algoritmo PASS se trata de un algoritmo exclusivamente dermatoscópico que analiza la policromía (3 o más colores), asimetría de colores y estructuras, y la presencia de determinadas estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma. En este algoritmo, la detección de desorden arquitectural aporta un mayor peso que la detección de determinadas estructuras dermatoscópicas (3 vs. 2 puntos) en línea de los últimos estudios. A diferencia de otros algoritmos, el sistema de puntuación es proporcional entre sus criterios y fácil de recordar mediante un acrónimo de cuatro letras. El modelo de valoración de estructuras dermatoscópicas en una lesión (1 punto si 1 estructura, 2 puntos si 2 o más) permite reducir la variabilidad inter-observador a la hora de identificar alguna estructura dermatoscópica concreta. Su cálculo no requiere una operación matemática compleja como el algoritmo ABCD dermatoscópico ni la suma de criterios con diferente puntuación por lo que simplifica la aplicabilidad en la práctica clínica manteniendo una buena capacidad diagnóstica. Mediante un punto de corte de 3 puntos, este algoritmo permitió una correcta clasificación del 97.5% de los melanomas y del 62.0% de las lesiones melanocíticas benignas por lo que sería una prueba muy adecuada para el cribado diagnóstico, tanto en la práctica clínica habitual como en el ámbito de la teledermatología o sistemas de diagnóstico automatizado en los que podamos carecer de datos clínicos directos.<sup>158</sup> A diferencia de otros algoritmos que se han diseñado exclusivamente para el diagnóstico de melanoma, el algoritmo PASS también muestra una adecuada capacidad diagnóstica de tumores cutáneos malignos en su conjunto (melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y otros), ligeramente inferior a la de melanoma. En nuestra serie, este algoritmo permitió la correcta clasificación del 92.0% de tumores malignos y el 71.8% de los tumores benignos de cualquier estirpe por lo que también sería aplicable en este ámbito. Para la detección de melanoma este algoritmo mostró



un AUC de 0.864 frente a lesiones melanocíticas y no melanocíticas, y de hasta 0.918 al aplicarse sobre una cohorte seleccionada de lesiones melanocíticas (rendimiento de la prueba bueno a muy bueno). Para la detección de tumores cutáneos mantuvo un valor intermedio (AUC 0.883 o rendimiento bueno). La validez externa de este método se probó en una serie de 600 lesiones melanocíticas y no melanocíticas entre dos observadores, manteniendo unos niveles altos de sensibilidad (97.6%) y valor predictivo negativo (95.0%) para el diagnóstico de melanoma. Estos valores se observaron en el mismo rango para el diagnóstico de tumor maligno en su conjunto (96.5% y 91.4%, respectivamente). El grado de concordancia entre ambos observadores fue considerable ( $K \approx 0.6$ ) por lo que se trataría de un algoritmo dermatoscópico reproducible y fiable.

El algoritmo AS-PASS es más complejo que el anterior e incluye variables clínicas (edad y tamaño) para aumentar la capacidad diagnóstica de la prueba a expensas de una mayor complejidad de cálculo. Siguiendo la tendencia de los últimos trabajos que apoyan el desarrollo de algoritmos que combinen criterios clínicos y dermatoscópicos, observamos en nuestro estudio resultados concordantes. El número de variables y complejidad de cálculo es claramente inferior a la del último algoritmo propuesto, el iDScore, con resultados comparables. Consideramos que podría tratarse de una alternativa simplificada para el diagnóstico de lesiones difíciles o equívocas con una capacidad diagnóstica muy buena. Para la detección de melanoma este algoritmo mostraría un AUC de 0.879 frente a lesiones melanocíticas y no melanocíticas, y de hasta 0.947 al aplicarse sobre una cohorte seleccionada de lesiones melanocíticas, lo que corresponde a un rendimiento de la prueba bueno a muy bueno. Para la detección de tumores cutáneos, el algoritmo AS-PASS también demostró mantener un rendimiento muy bueno (AUC 0.914). Al igual en el algoritmo anterior, el análisis de validez externa mostró unos valores altos de sensibilidad y valor predictivo negativo en ambos ámbitos (95.9% y 93.1% en melanoma; 94.2% y 88.5% en tumores malignos).

### **6.7.2 Comparativa entre algoritmos**

El análisis comparativo de resultados entre los diferentes algoritmos que disponemos hasta la fecha ha de realizarse con extrema cautela, ya que los resultados

estadísticos de cada método en sus estudios iniciales pueden no ser comparables por múltiples motivos como el nivel de experiencia de los observadores, la dificultad de las lesiones a evaluar, la calidad de las imágenes dermatoscópicas, la fecha de publicación o los posibles sesgos de selección y/o publicación de cada autor.

Uno de los objetivos de la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia del año 2000 fue realizar el primer estudio comparativo entre expertos dermatoscopistas sobre la capacidad diagnóstica de los algoritmos diseñados hasta esa fecha.<sup>27</sup> Los autores observaron que el análisis de patrones mostraba una mayor precisión diagnóstica respecto a la regla ABCD, el método de Menzies y el listado de los 7 puntos. En manos de expertos, este método permitió alcanzar una sensibilidad del 83.7% y una especificidad del 83.4% (Tabla 51). Posteriormente, esta misma técnica también ha demostrado superioridad a la regla ABCD y el listado de los 7 puntos en manos de residentes en formación.<sup>159</sup> Resultados similares se han encontrado en otros trabajos con diferentes cohortes de imágenes, por lo que hoy en día podemos afirmar que se trata del método dermatoscópico más fiable y empleado en la práctica clínica. A pesar de ello, la dificultad inicial en su aprendizaje y su carácter en ocasiones subjetivo hace necesario el desarrollo de otros métodos diagnósticos.<sup>158</sup>

**Tabla 51. Sensibilidad y especificidad de algoritmos diagnósticos en la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia del año 2000.**

	Sensibilidad		Especificidad	
	%	95% CI	%	95% CI
<b>Primera etapa</b>	95.2	93.3-96.6	90.5	86.9-93.2
<b>Análisis de patrones</b>	<b>83.7</b>	<b>80.0-87.5</b>	<b>83.4</b>	<b>78.7-87.4</b>
<b>Regla ABCD</b>	82.6	76.0-87.7	70.0	61.0-77.8
<b>Método de Menzies</b>	85.7	79.2-90.4	71.1	60.9-79.5
<b>Listado de los 7 puntos</b>	83.6	76.7-88.8	71.5	61.9-79.6

Una serie de trabajos de la última década se han centrado exclusivamente en el estudio comparativo entre algoritmos analíticos o numéricos. En el estudio de Unlu *et al.*<sup>161</sup>, 115 imágenes dermatoscópicas fueron analizadas por tres dermatoscopistas expertos. El algoritmo CASH y la regla ABCD, dos algoritmos que comparten la mayor parte de sus criterios, demostraron mayor precisión diagnóstica que otros algoritmos numéricos como los listados de 3 y 7 puntos. Los autores apoyaban la estandarización del algoritmo CASH respecto a otros debido a la mayor sencillez de su cálculo y la menor variabilidad inter-observador de sus criterios.

Hubo que esperar hasta el año 2016 para que un grupo de investigadores de la *International Dermoscopy Society* (IDS) publicaran el mayor estudio comparativo hasta esa fecha.<sup>26</sup> Una cohorte de 477 imágenes dermatoscópicas fue valorada por 130 observadores de diferente rango de experiencia, con una media de 12 años desde el inicio de la práctica dermatológica (valores mínimos y máximos no referenciados). Carrera, *et al.* analizaron de forma secundaria, a partir del análisis primario de determinadas estructuras dermatoscópicas, los resultados de precisión diagnóstica obtenidos por 6 algoritmos analíticos: la regla ABCD dermatoscópica, el método de Menzies, el listado de los 7 puntos, el listado de los 3 puntos, el método del caos y las pistas y el algoritmo CASH (Tabla 52). Para ello establecieron un consenso para la valoración de cada criterio dermatoscópico cuando más del 50% de los participantes lo consideraba presente.

**Tabla 52. Comparativa entre algoritmos en el estudio de Carrera *et al.***

Algoritmo diagnóstico	Listado 7 puntos	Algoritmo CASH	Método de Menzies	Algoritmo ABCD	Listado 3 puntos	Caos y pistas
<b>Sensibilidad (%)</b>	70.6	77.9	<b>95.1</b>	74.8	68.9	82.4
<b>Especificidad (%)</b>	57.5	50.9	24.8	<b>59.4</b>	58.7	40.2
<b>Curva ROC</b>	0.65	0.65	<b>0.66</b>	<b>0.66</b>	0.64	<b>0.66</b>

El método de Menzies mostró la sensibilidad más alta para detección de melanoma (95.1%, 95% CI 89.0-98.4%), significativamente más alta que cualquier otro método ( $p<0.01$ ), y el listado de los 3 puntos la más baja (68.9%, 95% CI 53.0-64.6%). La especificidad más alta la mostró la regla ABCD (59.4%, 95% CI 54.0-64.6%) y la más baja el método de Menzies (24.8%, 95% CI 20.1-30.1%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto área bajo la curva ROC del algoritmo CASH, listado de los 7 puntos, listado de los 3 puntos, caos y pistas, ni la regla ABCD, pero el método de Menzies mostró un área bajo la curva discretamente inferior ( $p<0.01$ ). Estos resultados solamente pueden darnos una impresión orientativa de la fiabilidad de los criterios de cada algoritmo y se han de valorar con cautela. El hecho de que el estudio comparativo entre algoritmos se realizara de forma secundaria al análisis de estructuras dermatoscópicas limita en gran medida nuestra capacidad para extrapolar conclusiones.

Tognetti *et al.* han publicado recientemente un análisis multicéntrico de 980 lesiones pigmentadas difíciles (663 nevus atípicos y 317 melanomas finos) valoradas mediante teledermatología por parte de 111 dermatólogos de diferentes niveles de experiencia.<sup>73</sup> Los autores estratificaron el rango de experiencia previa en cuatro rangos de experiencia (menor de un año, de 1 a 4 años, de 5 a 8 años, y mayor o igual a 9 años) y valoraron sus resultados a la hora de analizar directamente estas imágenes, al contrario que en el estudio anterior. Se valoró el rendimiento diagnóstico del diagnóstico intuitivo, la regla ABCD dermatoscópica, el listado de los 7 puntos y el recientemente descrito *iDScore*. El rendimiento diagnóstico de *iDScore* (AUC 0.776, 95% CI 0.760-0.792) en este contexto fue superior al listado de los 7 puntos (AUC 0.689, 95% CI 0.670-0.707), la regla ABCD (AUC 0.698, 95% CI 0.679-0.716) y el diagnóstico intuitivo (AUC 0.674, 95% CI 0.655-0.603). La aplicación del algoritmo *iDScore* permitió mejorar el rendimiento diagnóstica un 10-16% respecto a los otros métodos, de forma constante en todos los rangos de experiencia en dermatoscopia y manteniendo una concordancia inter-observador considerable ( $K=0.667$ ).

En resumen, la Tabla 53 muestra el rango de valores de sensibilidad, especificidad y AUC de cada algoritmo para el diagnóstico de melanoma en estudios de los últimos 30 años. Se incluyen además los resultados de rendimiento obtenidos en

nuestra serie de 741 casos (validez interna) y en la serie de 600 valoraciones dermatoscópicas (validez externa) para determinar el rango de valores de los algoritmos PASS y AS-PASS.

**Tabla 53. Rango de sensibilidad, especificidad y AUC para el diagnóstico de melanoma según diferentes algoritmos en estudios publicados hasta la fecha.**

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC
<b>Análisis de patrones</b>	68.4-83.7	65.0-87.5	0.730-0.850
<b>Regla ABCD</b>	74.8-97.9	59.4-90.3	0.620-0.870
<b>Método de Menzies</b>	84.6-95.2	24.8-77.8	0.570-0.630
<b>Listado de los 7 puntos</b>	70.6-100.0	20.0-87.0	0.590-0.890
<b>Listado de los 3 puntos</b>	68.9-96.3	32.8-81.4	0.590-0.769
<b>Algoritmo CASH</b>	77.9-98.0	50.9-68.0	0.650-0.950
<b>Algoritmo TADA</b>	94.0-94.8	72.3-94.0	0.846
<b>Caos y pistas</b>	82.4	40.2	0.630-0.700
<b><i>iDScore</i></b>	94.8-100.0	35.0-68.0	0.674-0.930
<b>Algoritmo PASS</b>	<b>97.5-97.6</b>	<b>44.2-62.0</b>	<b>0.864-0.918</b>
<b>Algoritmo AS-PASS</b>	<b>93.0-95.9</b>	<b>53.7-70.5</b>	<b>0.879-0.947</b>

Como se ha mencionado previamente, la amplia variabilidad de resultados refleja la dificultad para realizar análisis comparativos en diferentes cohortes analizadas por diferentes observadores a lo largo de los años. Si bien el análisis de patrones ha mostrado un rendimiento superior en la mayoría de los estudios comparativos entre algoritmos, otros trabajos no comparativos de la última década han reportado cifras discretamente superiores mediante la aplicación de otros métodos. Algoritmos recientes como el método del caos y las pistas, el TADA o el *iDScore* todavía presentan escasos datos sobre su eficacia y rendimiento en comparación con otros métodos con mayor recorrido. La ausencia de unos parámetros determinados tanto en el análisis de patrones como en el método de caos y pistas dificultan el desarrollo de estudios comparativos con otros algoritmos analíticos. Los

algoritmos propuestos, PASS y AS-PASS, muestran un rendimiento en curvas AUC en un rango superior a la mayor parte de algoritmos previos. No obstante, todavía hacen falta estudios comparativos que analicen de forma primaria el rendimiento de todos los métodos propuestos hasta la fecha en una misma cohorte de imágenes, para que podamos extrapolar conclusiones adecuadamente.

Por último, algunas iniciativas recientes como el uso de inteligencia artificial a través de redes neuronales convolucionales están trabajando en el desarrollo de algoritmos automatizados que permitan aumentar la precisión del diagnóstico de malignidad, e incluso superar al ojo humano. La mayor parte de estudios publicados provienen del campo de la Informática o Ciencias de la Computación y presentan metodología muy heterogénea.<sup>162-168</sup> Estos sistemas de diagnóstico computerizado han demostrado en algunos trabajos buenos resultados al aplicarse en bases de datos de imágenes sobre las que se han desarrollado. Sin embargo, el único estudio prospectivo controlado publicado hasta la fecha ha puesto en evidencia que el grado de precisión diagnóstica disminuye drásticamente cuando estos sistemas se aplican en condiciones de vida real.<sup>162</sup> Todavía existen muchos obstáculos que influyen sobre la fiabilidad del análisis computerizado y deben superarse como son la homogeneización de parámetros de imagen, la detección o eliminación del vello, la valoración de lesiones de tamaño superior al diámetro de las lentes dermatoscópicas, la discriminación de piel perilesional en pacientes con daño actínico o el entrenamiento específico de lesiones cutáneas en localizaciones especiales (piel acral o mucosas) que todavía están en fases muy iniciales de desarrollo.<sup>169-171</sup> En la práctica clínica realizamos la toma de decisiones médicas tras la valoración de criterios morfológicos, pero también clínicos, a los que el análisis computacional es ajeno. Planteamos vías alternativas a las variables dicotómicas computacionales (por ejemplo, seguimiento estrecho como alternativa a la extirpación/no requiere tratamiento) inherentes al trato humano al que un ordenador no puede suplir. Los modelos matemáticos proporcionan sólo una probabilidad diagnóstica, un valor entre 0 y 1, que ayudaría a complementar las capacidades del dermatólogo en un futuro en vez de sustituirlas.<sup>171</sup>

En espera de futuros avances, necesitamos optimizar nuestro método para afinar el diagnóstico de tumores malignos de forma independiente a la experiencia

previa del observador. Si bien nuestros algoritmos muestran resultados prometedores, hacen falta en un futuro más estudios con mayor número de observadores e imágenes para comparar su eficacia respecto a otros algoritmos ya establecidos.





## ***7. Conclusiones***



- Entre las variables no dermatoscópicas analizadas, la edad superior a 60 años y el diámetro mayor de 10 mm se asociaron con el diagnóstico de malignidad.
- Los criterios de lesión melanocítica del MDDE permitieron identificar correctamente a la mayoría de los nevus melanocíticos y a los melanomas como lesiones melanocíticas.
- Todas las estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma analizadas se asociaron estadísticamente con el diagnóstico de melanoma. Las estructuras que se asociaron con valores más altos fueron el velo azul blanquecino palpable, las áreas rojo lechosas y las proyecciones.
- Los melanomas *in situ* se diferenciaron de forma significativa de los nevus melanocíticos con atipia por presentar mayor frecuencia de policromía (tres o más colores), asimetría de colores, asimetría de estructuras, retículo pigmentado atípico, crisálidas y proyecciones.
- Los colores marrón claro y marrón oscuro se asociaron a melanomas de espesor  $<0.8$  mm mientras que el rojo o rosa, azul o gris y blanco se asociaron a melanomas de espesor  $\geq 0.8$  mm. Las estructuras asociadas a melanomas con indicación de biopsia selectiva de ganglio centinela fueron el velo azul blanquecino, las crisálidas, los vasos irregulares, la pigmentación azul negra, las áreas rojo lechosas, el patrón en arco iris, las pseudolagunas y la ulceración.
- En el estudio de concordancia inter-observador la identificación de colores y asimetrías (tanto de colores como de estructuras) alcanzó una concordancia superior al de la mayoría de las estructuras dermatoscópicas.
- Se proponen dos algoritmos para el diagnóstico dermatoscópico de melanoma:
  - El algoritmo PASS, que incluye las variables policromía, asimetría de colores y estructuras y determinadas estructuras dermatoscópicas, alcanzó un rendimiento diagnóstico muy bueno.
  - El algoritmo AS-PASS, que añade las variables clínicas edad y diámetro a las anteriores, alcanzó un rendimiento diagnóstico superior al anterior pero a costa de una mayor complejidad de cálculo.
- Ambos algoritmos obtuvieron un buen rendimiento diagnóstico para el diagnóstico de melanoma y tumores malignos no melanocíticos.



**ANEXO A**  
***Referencias bibliográficas***



1. Lázaro-Ochaita P, Avilés-Izquierdo JA. *Dermatoscopia Práctica: Volumen 1*. 1st. Ed. Madrid: Vivelibro;2017
2. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. *Dermatoscopia Práctica: Volumen 2*. 1st. Ed. Madrid: Vivelibro;2019
3. Marghoob AA, Malveyh J, Braun RP. *Atlas of Dermoscopy*. 2nd. Ed. London: Informa Healthcare; 2012
4. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sánchez-Negrón FA, Slue B, Halpern AC, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:777-97
5. Pan Y, Gareau DS, Scope A, Rajadhyaksha M, Mullani NA, Marghoob AA. Polarized and nonpolarized dermoscopy: the explanation for the observed differences. *Arch Dermatol*. 2008;144:828-9
6. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*. 2001;137:1343-50
7. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3:169-65
8. Bienvenuto-Andrade C, Dusza SW, Hay JL, Agero AL, Halpern AC, Kopf AW, et al. Level of confidence in diagnosis: clinical examination versus dermoscopy examination. *Dermatol Surg*. 2006;32:738-44
9. Wang SQ, Dusza SW, Scope A, Braun RP, Kopf AW, Marghoob AA. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2008;34:1389-95
10. Vestergaard M, Macaskill P, Holt P, Menzies SW. Dermoscopy compared with the naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159:669-756
11. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the “dermoscopy era”: a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol*. 2004;150:687-92

12. Watts CG, Wortley S, Norris S, Menzies SW, Guitera P, Askie L, et al. A national budget impact analysis of a specialized surveillance programme for individuals at very high risk of melanoma in Australia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16:235-242
13. Benelli C, Roscetti E, Pozzo VD, Gasparini G, Cavicchini S. The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol*. 1999;9:470-6.
14. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaider A, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol*. 1995;131:286-91.
15. Binder M, Piespoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:197-202
16. Carli P, De Giorgi V, Naldi L, Dosi G. Reliability and inter-observer agreement of dermoscopic diagnosis of melanoma and melanocytic naevi. *Dermoscopy Panel*. *Eur J Cancer Prev*. 1998; 7:397-402
17. Cristofolini M, Zumiani G, Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Micciolo R. Dermatoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. *Melanoma Res*. 1994;4:391-4.
18. Dummer W, Doehnel K, Remy W. Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma. *Hautarzt*. 1993;44:772-6
19. Krähn G, Gottlöber P, Sander C, Peter RU. Dermatoscopy and high frequency sonography: two useful non-invasive methods to increase preoperative diagnostic accuracy in pigmented skin lesions. *Pigment Cell Res*. 1998;11:151-4.
20. Lorentzen H, Weismann K, Petersen CS, Larsen FG, Secher L, Skodt V. Clinical and dermoscopic diagnosis of malignant melanoma. Assessed by expert and non-expert groups. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:301-4
21. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:551-9



22. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology*. 1995;190:25-30
23. Stanganelli I, Serafini M, Bucc L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology*. 2000;200:11-6
24. Stanganelli I, Serafini M, Cainelli T, Cristofolini M, Baldassari L, Staffa M, et al. Accuracy of epiluminescence microscopy among practical dermatologists: a study from the Emilia-Romagna Region of Italy. *Tumori*. 1998;84:701-5.
25. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol*. 2000;143:1016-20
26. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma. A Web-Based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol*. 2016;**152**:798-806
27. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003;**48**:679-93
28. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Pattern analysis: a two-step procedure for the dermoscopic diagnosis of melanoma. *Clin Dermatol*. 2002;**20**:236-9.
29. Domínguez-Cruz, Ferrándiz-Pulido L, Moreno-Ramírez D. Dermatoscopia de lesiones no melanocíticas (I). *Piel*. 2008;**23**:367-74.
30. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2000;136:1012-6ç
31. Zaballos P, Puig S, Llambrich A, Malvehy J. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. *Arch Dermatol*. 2008;144:75-83
32. Elgart SW. Seborrheic keratosis, solar lentigines, lichenoid keratoses. Dermoscopic features and correlation to histology and clinical signs. *Dermatol Clin*. 2001;19:147-57

33. Marghoob AA, Braun R. Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2010;**146**:426-8.
34. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol.* 2004;**140**:1485-9
35. Zalaudek I, Argenziano G, Kerl H, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof. Amelanotic/Hypomelanotic melanoma – is dermatoscopy useful for diagnosis?. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;**1**:369-73
36. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;**63**:361-74
37. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;**63**:377-86
38. Martin JM, Bella-Navarro R, Jordá E. Vascular patterns in dermoscopy. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;**103**:357-75
39. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987;**17**:571-83
40. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987;**17**:584-91
41. Rao BK, Wang SQ, Murphy FP. Typical dermoscopic patterns of benign melanocytic nevi. *Dermatol Clin.* 2001;**19**:269-84
42. Ciudad-Blanco, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;**105**:683-93
43. Stolz W, Landthaler M. Classification, diagnosis and differential diagnosis of malignant melanoma. *Chirurg.* 1994;**65**:145-52

44. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule for epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;**40**:171-6.
45. Blum A, Rassner G, Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2003;**48**:672-8.
46. Pellacani G, Grana C, Seidenari S. Algorithmic reproduction of asymmetry and border cut-off parameters according to the ABCD rule for dermoscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;**20**:1214-9.
47. Kittler H, Selteneheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the ABCD rule for dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;**40**:558-62.
48. Pizzichetta MA, Talamini R, Piccolo D, Argenziano G, Pagnanelli G, Burgdorf T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy does not apply to small melanocytic skin lesions. *Arch Dermatol*. 2001;**137**:1376-8.
49. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol*. 1996;**132**:1178-82.
50. Johr RH. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms-the ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist. *Clin Dermatol*. 2002;**20**:240-7.
51. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998;**134**:1563-70.
52. Argenziano G, Catricala C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol*. 2011;**164**:785-90.
53. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Rosenberger A, et al. Seven-point checklist for dermatoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2010;**785**-93.

54. Pagnanelli G, Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Barbati R, Bianchi L, et al. Diagnosis of pigmented skin lesions by dermoscopy: web-based training improves diagnostic performance of non-experts. *Br J Dermatol*. 2003;**148**:698-702
55. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology*. 2004;**208**:27-31.
56. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Corona R, Sera F, Blum A, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol*. 2006;**154**:431-7.
57. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2006;**24**:1877-82
58. Di Meo N, Stinco G, Bonin S, Gatti A, Trevisini S, Damiani G, et al. CASH algorithm versus 3-point checklist and its modified version in evaluation of melanocytic pigmented skin lesions: the 4-point checklist. *J Dermatol*. 2016;**43**:682-5.
59. Lutrell MJ, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, Soyer HP. The AC rule for melanoma: a simpler tool for the wider community. *J Am Acad Dermatol*. 2011;**65**:1233-4
60. Lutrell MJ, McClenahan P, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, Soyer HP. Laypersons' sensitivity for melanoma identification is higher with dermoscopy images than clinical photographs. *Br J Dermatol*. 2012;**167**:1037-1041.
61. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;**56**:45-52.
62. Henning JS, Stein JA, Yeung J, Dusza SW, Marghoob AA, Rabinovitz HS, et al. CASH algorithm for dermoscopy revisited. *Arch Dermatol*. 2008;**144**:554-5
63. Rogers T, Marino ML, Dusza SW, Bajaj S, Usatine P, Marchetti MA, et al. A clinical aid for detecting skin cancer: The triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA). *J Am Board Fam Med*. 2016;**29**:694-701.
64. Rogers T, Marino M, Dusza SW, Bajaj S, Marchetti MA, Marghoob A. Triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA) for skin cancer screening. *Dermatol Pract Concept*. 2017;**30**:39-46.

65. Seiverling EV, Ahrns HT, Greene A, Butt M, Yélamos O, Dusza SW, et al. Teaching benign skin lesions as a strategy to improve the triage amalgamated dermoscopic algorithm (TADA). *J Am Board Fam Med*. 2019;32:96-102.
66. Jaimes N, Marghoob AA. Triage amalgamated dermoscopic algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1551-1552.
67. Kittler H. Dermatoscopy: introduction of a new algorithmic method based on pattern analysis for diagnosis of pigmented skin lesions. *Dermatopathol Pract Conc*. 2007;13:1
68. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice – “chaos and clues”. *Aust Fam Physician*. 2012;41:482-7
69. Ramji R, Valdes-Gonzalez G, Oakley A, Rademaker M. Dermoscopic “chaos and clues” in the diagnosis of melanoma in situ. *Australas J Dermatol*. 2018;59:201-205
70. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schön MP, et al. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. *JAMA Dermatol*. 2016;152:291-8.
71. Tognetti L, Cinotti E, Moscarella E, Farnetani F, Malveyh J, Lallas A, et al. Impact of clinical and personal data in the dermoscopic differentiation between early melanoma and atypical nevi. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8:324-327.
72. Tognetti L, Cevenini G, Moscarella E, Cinotti E, Farnetani F, Malveyh J, et al. An integrated clinical-dermoscopic risk scoring system for the differentiation between early melanoma and atypical nevi: the IDScore. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2162-2170.
73. Tognetti L, Cevenini G, Moscarella E, Cinotti E, Farnetani F, Lallas A, et al. Validation of an integrated dermoscopic scoring method in an European teledermoscopy web platform: the iDScore project for early detection of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:640-647.
74. Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;165:1251-5

75. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol*. 2004;150:1117-24
76. Lallas A, Longo C, Manfredini M, Benati E, Babino G, Chinazzo C, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of melanoma in situ. *JAMA Dermatol*. 2018;154:414-419
77. Vázquez-Lopez F, García-García B, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Dermoscopic rainbow pattern in non-Kaposi sarcoma lesions. *Br J Dermatol*. 2009;161:474-5
78. Bowling J. *Diagnostic Dermoscopy: The Illustrated Guide*. 1st Ed. West Sussex. John Wiley & Sons Ltd;2012.
79. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1161-1171
80. Yang DD, Saliccioli JD, Marshall DC, Sheri A, Shalhoyb J. Trends in malignant melanoma mortality in 31 countries from 1985 to 2015. *Br J Dermatol*. 2020 Mar 4. Doi:10.1111/bjd.19010
81. De Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, Fernández-Canedo I, Frieyro-EliceGUI M, Fúnez-LiéBana R, Rivas-Ruiz F. Estudio dermatoscópico del melanoma maligno cutáneo: análisis descriptivo de 45 casos. *Actas Dermosifliogr*. 2008;99:44-53
82. Gamo Villegas R. Características dermatoscópicas de las lesiones melanocíticas en el síndrome del nevus con atipia en diferentes áreas anatómicas y de los melanomas en tronco y extremidades inferiores”. Directores: Josep MalvehY Guilera, Jose Luis López de Estebaranz, Ana Villegas Martínez. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, 2010
83. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Pilot S, Guillen C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:50-6
84. Avilés-Izquierdo JA, Molina-López I, Rodríguez-Lomba E, Márquez-Rodas I, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P. Who detects melanoma? Impact of detection

- patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:967-974
85. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1992; *CA Cancer J Clin*. 1992;42:19-38
  86. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol*. 2020 Apr 28. Doi:10.2340/00015555-3491.
  87. Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, Whiteman DC. Evaluation of sex-specific incidence of melanoma. *JAMA Dermatol*. 2020 Mar 25;e200470. Doi:10.1001/jamadermatol.2020.0470.
  88. Hieken TJ, Glasgow AE, Enninga EAL, Kottschade LA, Dronca RS, Markovic SN, et al. Sex-based differences in melanoma survival in a contemporary patient cohort. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Feb 27. Doi:10.1089/jwh.2019.7851
  89. Abbasi NR, Yancovitz M, Gutkowitz-Krusin D, Panageas KS, Mihm MC, Googe P, et al. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144:469-74
  90. Drugge ED, Volpicelli ER, Sarac RM, Strang SR, Elston DM, et al. Micromelanomas identified with time-lapse total body photography and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:182-183
  91. Bono A, Tolomio E, Trincione S, Bartoli C, Tomatis S, Carbone A, et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter  $\leq 3$  mm. *Br J Dermatol*. 2006;155:570-3
  92. Megaris A, Lallas A, Bagolini LP, Balais G, González-Cuevas R, Lallas K, et al. Dermatoscopic features of melanomas with a diameter up to 5 mm (micromelanomas): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 11;S0190-9622(20)30545-4. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.006
  93. Moreno-Ramírez D, Ojeda-Vila T, Ríos-Martín JJ, Nieto-García A, Ferrándiz L. Association between tumor size and Breslow's thickness in malignant melanoma: a cross-sectional, multicenter study. *Melanoma Res*. 2015;25:450-2
  94. Chen LL, Dusza SW, Jaimes N, Marghoob AA. Performance of the first step of the 2-step dermoscopy algorithm. *JAMA Dermatol*. 2015;151:715-21.

95. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. *Dermatol Surg*. 2006;32:1398-406.
96. Mazzeo M, Manfreda V, Diluvio L, Dattola A, Bianchi L, Campione E. Análisis dermatoscópico de 72 queratosis seborreicas atípicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:366-371
97. Carrera C. The many faces of seborrheic keratosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:338
98. Carrera C, Segura S, Aguilera P, Takigami CM, Gomes A, Barreiro A, et al. Dermoscopy improves the diagnostic accuracy of melanomas clinically resembling seborrheic keratosis: cross-sectional study of the ability to detect seborrheic keratosis-like melanomas by a group of dermatologists with varying degrees of experience. *Dermatology*. 2017;233:471-479
99. Kittler H. Why the first step should be abandoned!. *Arch Dermatol*. 2010;146:1182-3.
100. Zalaudek I, Conforti C, Guarneri F, Vezzoni R, Deinlein T, Hofmann-Wellenhof R, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and non-congenital nevus-associated melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 28;S0190-9622(20)30737-4
101. Puig S, Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, et al. Melanomas that failed dermoscopic detection: a combined clinicodermoscopic approach for not missing melanoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:1262-73
102. Pampena R, Lai M, Lombardi M, Mirra M, Raucci M, Lallas A, et al. Clinical and dermoscopic features associated with difficult-to-recognize variants of cutaneous melanoma: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2020 Feb 26. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4912.
103. Bono R, Giampetruzzi AR, Concolino F, Puddu P, Scoppola A, Sera F, et al. Dermoscopic patterns of cutaneous melanoma metastases. *Melanoma Res*. 2003;14:367-73
104. Costa J, Ortiz-Ibañez K, Salerni G, Borves V, Carrera C, Puig S, et al. Dermoscopic patterns of melanoma metastases: interobserver consistency and accuracy for metástasis recognition. *Br J Dermatol*. 2013;169:91-9



105. Rubegni P, Lamberti A, Mandato F, Perotti R, Fimiani M. Dermoscopic patterns of cutaneous melanoma metastases. *Int J Dermatol*. 2014;53:404-12
106. Avilés-Izquierdo JA, Ciudad-Blanco C, Sánchez-Herrero A, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, Rodríguez-Lomba E. Dermoscopy of cutaneous melanoma metastases: a color-based pattern classification. *J Dermatol*. 2019;46:564-569.
107. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P, Suárez-Fernández R, Márquez-Rodas I, Parra-Blanco V, Escat-Cortés JL. Epidemiological changes in cutaneous melanoma: retrospective study of 969 cases (1996-2010). *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213:81-7
108. Gonzalez ML, Young ED, Bush J, McKenzie K, Hunt E, Tonkovic-Capin, et al. Histopathologic features of melanoma in difficult-to-diagnose lesions: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:543-548
109. Elmore JG, Branhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ*. 2017;28:357:j2813
110. Rubegni P, Tognetti L, Argenziano G, Nami N, Brancaccio G, Cinotti E, et al. A risk scoring system for the differentiation between melanoma with regression and regressing nevi. *J Dermatol Sci*. 2016;83:138-44.
111. MacKie RM, Fleming C, McMahon AD, Jarrett P. The use of the dermatoscope to identify early melanoma using the three-colour test. *Br J Dermatol*. 2002;146:481-4
112. Blum A, Clemens J, Argenziano G. Three-colour test in dermoscopy: a re-evaluation. *Br J Dermatol*. 2004;150:1040
113. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Zalaudek I, Piccolo D, Kerl H, et al. Dermoscopic classification of Clark's nevi (atypical melanocytic nevi). *Clin Dermatol*. 2002;20:255-8
114. Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann-Wellenhof, et al. The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. *Br J Dermatol*. 2003;149:1159-64
115. Arevalo A, Altamura D, Avramidis M, Blum A, Menzies S. The significance of eccentric and central hyperpigmentation, multifocal hyper/hypopigmentation, and

- the multicomponent pattern in melanocytic lesions lacking specific dermoscopic features of melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144:1440-4
116. Pizzichetta MA, Argenziano G, Talamini R, Piccolo D, Gatti A, Trevisan G, et al. Dermoscopic criteria for melanoma in situ are similar to those for early invasive melanoma. *Cancer*. 2001;91:992-7
  117. Salopek TG, Kopf AW, Stefanato CM, Vossaert K, Silverman M, Yadav S. Differentiation of atypical moles (dysplastic nevi) from early melanomas by dermoscopy. *Dermatol Clin*. 2001;19:337-45
  118. Fikrle T, Pizinger K. Dermatoscopic differences between atypical melanocytic naevi and thin malignant melanomas. *Melanoma Res*. 2006;16:45-50
  119. Borsari S, Longo C, Ferrari C, Benati E, Bassoli S, Schianchi S, et al. Dermoscopic island: a new descriptor for thin melanoma. *Arch Dermatol*. 2010;146:1257-62
  120. Annesi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abedi D. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:759-67.
  121. Zalaudek I, Argenziano G, Ferrara G, Soyer HP, Corona R, Sera F, et al. Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study. *Br J Dermatol*. 2004;150:64-71
  122. Seidenari S, Ferrari C, Borsari S, Bassoli S, Cesinaro AM, Giusti F, et al. The dermoscopic variability of pigment network in melanoma in situ. *Melanoma Res*. 2012;22:151-7
  123. Seidenari S, Ferrari C, Borsari S, Fabiano A, Bassoli S, Giusti F, et al. Dermoscopy of small melanomas: just miniaturized dermoscopy? *Br J Dermatol*. 2014;171:1006-13
  124. Verzi AE, Quan VL, Walton KE, Martini MC, Marghoob AA, Garfield EM, et al. The diagnostic value and histologic correlate of distinct patterns of shiny white streaks for the diagnosis of melanoma: A retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:913-919.

125. Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, Dusza SW, Scope A, Tracey N, et al. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:194.e1-8
126. Seidenari S, Ferrari C, Borsari S, Benati E, Ponti G, Bassoli S, et al. Reticular grey-blue areas of regression as a dermoscopic marker of melanoma in situ. *Br J Dermatol*. 2010;163:302-9
127. Seidenari S, Bassoli S, Borsari S, Ferrari C, Giusti F, Ponti G, et al. Variegated dermoscopy of in situ melanoma. *Dermatology*. 2012;224:262-70
128. Filoni A, Lospalluti L, Zanframundo G, De Marco A, Argenziano G, Bonamonte D. Light Brown structureless áreas as a predictor of melanoma in situ. *Br J Dermatol*. 2020 Feb 4. doi:10.1111/bjd.18926
129. Argenziano G, Kittler H, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, Cowell L, et al. Slow growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol*. 2010;162:267-73
130. Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol*. 2009;161:1270-7
131. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, Haass NK, Ho Kenneth, Khoury R, et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol*. 2014;150:819-27
132. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: Criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:68-74.
133. Stante M, De Giorgi V, Cappugi P, Gianotti B, Carli P. Non-invasive analysis of melanoma thickness by means of dermoscopy: a retrospective study. *Melanoma Res*. 2001;11:147-152
134. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:61-8.

135. Neades GT, Orr DJA, Hughes LE, Horgan K. Safe margins in the excision of primary cutaneous melanoma. *Br J Surg* 1993;80:731-3
136. O'Donnell BF, Marsden JR, O'Donnell CA, Sanders DSA, Billingham C. Does palpability of primary cutaneous melanoma predict dermal invasion? *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:632-7
137. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Giannotti V, Giannotti B. Preoperative assessment of melanoma thickness by ABCD score of dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;**43**:459-66.
138. De Giorgi V, Carli P. Dermoscopy and preoperative evaluation of melanoma thickness. *Clin Dermatol.* 2002;**20**:305-8.
139. Rubegni P, Cevenini G, Sbrano P, Burrioni M, Zalaudek I, Risulo M, et al. Evaluation of cutaneous melanoma thickness by digital dermoscopy analysis: a retrospective study. *Melanoma Res.* 2010;**20**:212-7.
140. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199-6206
141. Cañueto J, Román-Curo C. Novel additions to the AJCC's new staging systems for skin cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:818-826
142. Mun JH, Jo G, Darmawan CC, Park J, Bae JM, Jin H, et al. Association between Breslow thickness and dermoscopic findings in acral melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;**79**:831-835.
143. Sgouros D, Lallas A, Kittler H, Zarras A, Kyrgidis A, Papageorgiou C, et al. Dermoscopic features of thin ( $\leq 2$  mm Breslow thickness) versus thick ( $>2$  mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumors: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jul 12. doi: 10.1111/jdv.16815
144. Pampín-Franco A, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal U, Pinedo-Moraleda FJ, Pérez-Fernández E, García-Zamora E, et al. Nevus-associated melanoma: An observational retrospective study of 22 patients evaluated with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol.* 2019;00:1-6.

145. De Carvalho N, Welzel J, Schuh S, Themstrup L, Ulrich M, Jemec GBE, et al. The vascular morphology of melanoma is related to Breslow index: an in vivo study with dynamic optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2018;**27**:1280-1286.
146. Marchesini R, Bono A, Tomatis S, Bartoli C, Colombo A, Lualdi M, et al. In vivo evaluation of melanoma thickness by multispectral imaging and an artificial neural network. A retrospective study on 250 cases of cutaneous melanoma. *Tumori*. 2007;**93**:170-177
147. Guitera P, Li LX, Crotty K, Fitzgerald P, Mellenbergh R, Pellacani G, et al. Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. *Br J Dermatol*. 2008;**159**:364-9.
148. Fernández-Canedo I, De Troya Martin M, Fúnez-Liebana R, Rivas-Ruiz F, Blanco-Eguren G, Blázquez-Sánchez N. Preoperative 15-MHz ultrasound assessment of tumor thickness in malignant melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;**104**:227-31.
149. Kozárová A, Kozár M, Tonhajzerová I, Pappová T, Minariková E. The value of high-frequency 20 MHz ultrasonography for preoperative measurement of cutaneous melanoma thickness. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;**26**:15-20.
150. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;**376**:2211-222
151. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT Trial: No survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol*. 2019;**37**:3000-3008
152. Weyers W. "Personalized excision" of malignant melanoma-need for a paradigm shift in the beginning era of personalized medicine. *Am J Dermatopathol*. 2019;**41**:884-896
153. Tejera-Vaquerizo A, Russo F, Nieto-Gonzalez G. Skin lesion suspicious of melanoma: time to one-step removal. *J Prim Health Care*. 2019;**11**:87-88
154. Russo-de la Torre F. One-Step surgical removal of a cutaneous melanoma: current evidence. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Jun 15;**S0001-7310(20)30180-0**. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.019

155. Miller CJ, Shin TM, Sobanko JF, Sharkey JM, Grunyk JW, Elenitsas R, et al. Risk factors for positive or equivocal margins after wide local excision of 1345 cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:333-340
156. Tejera-Vaquerizo A, Russo F, Nieto-González G. Skin lesion suspicious of melanoma: time to one-step removal. *J Prim Health Care*. 2019;11:87-88
157. Russo-de la Torre F. One-step surgical removal of a cutaneous melanoma: current evidence. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:541-544
158. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141:1008-14.
159. Carli P, Quercioli E, Sestini S, Stante M, Ricci L, Brunasso G, et al. Pattern analysis, not simplified algorithms, is the most reliable method for teaching dermoscopy for melanoma diagnosis to residents in dermatology. *Br J Dermatol*. 2003;148:981-4
160. Chuchu N, Dinnes J, Takwoingi Y, Matin RN, Bayliss SE, Davenport C, et al. Teledermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD013193
161. Unlu E, Akay BN, Erdem C. Comparison of dermoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermoscopic evaluation of melanocytic lesions. *J Dermatol*. 2014;41:598-603.
162. Dreiseitl S, Binder M, Hable K, Kittler H. Computer versus human diagnosis of melanoma: evaluation of the feasibility of an automated diagnostic system in a prospective clinical trial. *Melanoma Res*. 2009;19:180-4
163. Mahbod A, Schaefer G, Ellinger I, Ecker R, Pitiot A, Wang C. Fusing fine-tuned deep features for skin lesion classification. *Comput Med Imaging Graph*. 2019;71:19-29
164. Marchetti MA, Codella NCF, Dusza SW, Gutman DA, Helba B, Kalloo A, et al. Results of the 2016 International Skin Imaging Collaboration International Symposium on Biomedical Imaging challenge: comparison of the accuracy of

- computer algorithms to dermatologists for the diagnosis of melanoma from dermoscopic images. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:270-277
165. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29:1836-1842
  166. Tschandl P, Codella N, Akay BN, Argenziano G, Braun RP, Cabo H, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20:938-947
  167. Dick V, Sinz C, Mittlböck M, Kittler H, Tschandl P. Accuracy of computer-aided diagnosis of melanoma: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Jun 19. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1375
  168. Marchetti M, Liopyris K, Dusza SW, Codella NCF, Gutman DA, Helba B, et al. Computer algorithms show potential for improving dermatologists' accuracy to diagnose cutaneous melanoma: results of the international skin imaging collaboration 2017. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:622-627
  169. González-Cruz C, Jofre MA, Podlipnik S, Combalia M, Gareau D, Gamboa M, et al. Machine learning in melanoma diagnosis. Limitations about to be overcome. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;2:S0001-7310(20)30004
  170. Iglesias-Puzas Á, Boixeda P. Deep learning and mathematical models in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Jan 3;S0001-7310(19)30393-X
  171. Lallas A, Argenziano G. Artificial intelligence and melanoma diagnosis: Ignoring human nature may lead to false predictions. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8:249-251





***ANEXO B***  
***Glosario de términos***



**Estructuras dermatoscópicas de lesión melanocítica según la definición de la Reunión de Consenso en Red sobre Dermatoscopia del año 2000:**

- **Retículo pigmentado (*pigment network*)** – Red o malla de líneas de color marrón claro, marrón oscuro o negro que delimitan orificios de color más claro.
- **Puntos o glóbulos agregados (*aggregated dots and globules*)** – Estructuras redondas u ovaladas, múltiples, de tamaño variable, más o menos agrupadas (tres o más), con varios tonos de color marrón y gris-negro.
- **Proyecciones (*streaks*)** – Estructuras bulbosas o digitiformes de color marrón a negro, localizadas en la periferia de la lesión. Dentro de este criterio se incluyen tanto los pseudópodos como las proyecciones radiadas.
- **Pigmentación azul homogénea (*homogeneous blue pigmentation*)** – Pigmentación azul predominante en ausencia de retículo pigmentado u otras estructuras distintivas locales.
- **Patrón paralelo (*parallel pattern*)** – Pigmentación compuesta por líneas paralelas de color marrón o negro localizadas en palmas, plantas o mucosas. Puede localizarse de forma predominante en surcos o en las crestas de los dermatoglifos.

**Estructuras dermatoscópicas específicas de melanoma según el MDDE modificado:**

- **Retículo pigmentado atípico (*atypical pigment network*)** – Red o malla compuesta por líneas de color y grosor variable, generalmente de color marrón oscuro o negro, que finalizan de forma abrupta en la periferia de la lesión. Delimitan orificios hipopigmentados de distinto tamaño y morfología.
- **Glóbulos irregulares (*irregular globules*)** – Estructuras pigmentadas ovales o redondeas de distribución, color, tamaño y forma variable dentro de una lesión. Suelen localizarse en periferia y no asociarse a líneas de retículo pigmentado.

- **Proyecciones irregulares (*irregular streaks*)** – Estructuras pigmentadas lineales de orientación radial localizadas focalmente en la periferia de la lesión, de forma asimétrica.
- **Estructuras de regresión (*dermoscopic regression*)** – Múltiples puntos gris-azulados, áreas cicatriciales de color blanco, o velo azul blanquecino no palpable sobre una parte plana de la lesión. En melanoma suelen ser focos asimétricos que abarcan más del 50% de la superficie.
- **Velo azul-blanquecino palpable (*palpable blue-white veil*)** – Áreas de color blanco-azulado que cubren una parte palpable o sobreelevada de la lesión.
- **Manchas irregulares de pigmento (*irregular blotches*)** – Área de pigmentación monocroma y homogénea, de color marrón oscuro o negro, carente de estructuras, que impide la visualización del retículo pigmentado y de cualquier otra estructura subyacente. En melanoma suelen estar localizadas en periferia, de forma focal o asimétrica, o como múltiples áreas hiperpigmentadas distribuidas de forma irregular.
- **Retículo pigmentado negativo (*negative pigment network*)** – Malla o red compuesta por líneas hipopigmentadas que delimitan zonas de color marrón de morfología alargada o curva. En melanoma suele ser focal y asociado a estructuras de regresión.
- **Crisálidas o líneas blancas cortas (*shiny white streaks*)** – Líneas brillantes, de color blanco, finas, habitualmente de distribución ortogonal, visibles únicamente con luz polarizada.
- **Áreas marrones sin estructuras (*structureless brown areas*)** – Áreas de color entre marrón claro y beige, sin estructuras en su interior, variables en tamaño y forma, mayores que el 10% de la lesión. Se localizan en periferia y terminan de forma abrupta en el borde de la lesión. Característico de melanomas incipientes.
- **Vasos irregulares o atípicos (*atypical or irregular vessels*)** – Vasos puntiformes, lineales irregulares, en sacacorchos o patrón vascular polimorfo.

#### Otras estructuras dermatoscópicas asociadas a melanoma en estudios posteriores:

- **Áreas hipopigmentadas (*hypopigmented areas*):** Áreas focales de menor pigmentación que el resto de la lesión, más claras que la piel sana perilesional. Incluye regresión blanco-cicatricial.
- **Pigmentación azul-negra (*blue-black pigmentation*)** – Combinación de color azul y negro de forma homogénea y que impide la visualización de estructuras subyacentes. Se ha observado en melanomas nodulares, queratosis seborreicas y algunos angiomas.
- **Áreas rojo-lechosas (*milky red areas*)** – Áreas mal definidas de color rojo o rosado, con tonos blanquecinos, sobre un área elevada de la lesión.
- **Marcas cutáneas prominentes (*prominent skin markings*)** – Surcos lineales ortogonales sobre la superficie de una lesión pigmentada, de color más claro que el resto de la lesión, que se observan con mayor frecuencia en melanomas de las extremidades.
- **Patrón en arcoíris (*rainbow pattern*):** Áreas de coloración policromática que muestran una gama amplia de colores similar al de un arcoíris. Descrito inicialmente en sarcomas de Kaposi, se ha observado también en melanomas nodulares, dermatofibromas hemosideróticos y liquen plano hipertrófico.
- **Pseudolagunas (*pseudolacunae*)** – Estructuras redondeadas bien delimitadas, que recuerdan a las lagunas vasculares, pero que en su interior presentan vasos sanguíneos. Frecuentes en nevus melanocíticos intradérmicos y en melanomas nodulares.

#### Estructuras dermatoscópicas asociadas a carcinoma basocelular:

- **Áreas en hoja de arce (*maple leaf-like areas*)** – Estructuras bulbosas o lobuladas de coloración entre el marrón y el azul-gris, que recuerdan a las hojas de los árboles. Son discretos nidos o islas pigmentadas que nunca surgen de un retículo pigmentado y habitualmente tampoco se asocian a un área pigmentada confluyente adyacente.

- **Estructuras en rueda de carro (*spoke-wheel areas*)** – Proyecciones radiales bien circunscritas de color marrón claro, azul o gris, que confluyen en un eje central, habitualmente más pigmentado.
- **Puntos y glóbulos azules (*multiple blue dots and globules*)** – Múltiples puntos y glóbulos de mayor tamaño, de color azulado.
- **Nidos azules ovoides (*blue ovoid nests*)** – Áreas pigmentadas ovoides o alargadas, confluentes, bien circunscritas, mayores que un glóbulo, no conectadas a un cuerpo tumoral pigmentado.
- **Ulceración (*ulceration*)** – Ausencia de epidermis, con frecuencia asociada a sangre coagulada, en ausencia de antecedente de traumatismo.

**Estructuras dermatoscópicas asociadas a queratosis actínica y carcinoma epidermoide:**

- **Rosetas (*rosettes*)** – Estructuras formadas por la presencia de cuatro puntos blanquecinos que se disponen asemejando un trébol. Solo pueden observarse con luz polarizadas.
- **Glóbulos blancos (*white circles*)** – Estructuras en forma de anillo localizadas alrededor de un infundíbulo dilatado relleno de tapones de queratina que se aprecian como cuerpos amarillos o anaranjados.

**Estructuras dermatoscópicas asociadas a lentigo solar y queratosis seborreica:**

- **Tapones córneos (*comedo-like openings*)** – Tapones de queratina en el ostium del folículo piloso, de colores marrón-amarillento o marrón oscuro, redondos u ovales, bien definidos. Cuando tienen forma irregular se denominan criptas.
- **Quistes de milium (*milia-like cysts*)** – Estructuras numerosas, de pequeño tamaño, de color blanco o blanco-amarillento y forma redondeada.
- **Fisuras y crestas (*fissures and ridges*)** – Surcos de color marrón oscuro delimitados por crestas que otorgan un aspecto cerebriforme.

- **Estructuras en huella dactilar (*fingerprint-like structures*)** – Estructuras reticulares de color marrón claro de distribución paralela similares a la huella digital.
- **Borde mordido (*moth-eaten border*)** – Bordes concavos que dan lugar a indentaciones semicirculares o curvas.
- **Márgenes bien definidos (*sharply demarcated borders*)** – Borde bien delineado en los márgenes de la lesión con finalización abrupta.

#### **Estructuras dermatoscópicas asociadas a dermatofibroma:**

- **Retículo pigmentado fino o delicado (*peripheral delicate pigment network*)** – Red o malla de líneas finas, uniformes, de color marrón claro y distribuida de forma homogénea en la periferia de toda la lesión. Presenta una atenuación progresiva del pigmento hacia el borde exterior.
- **Parche blanco central (*central white scar-like patch*)** – Estructura de color blanco y aspecto cicatricial, localizada en la zona central de la lesión, bien delimitada y con un límite externo de contorno irregular. Es más evidente con el dermatoscopio de luz polarizada.

#### **Estructuras dermatoscópicas asociadas a lesiones vasculares:**

- **Lagunas vasculares (*red-blue lacunae*)** – Áreas redondas u ovaladas, más o menos bien delimitadas, de coloración roja, rojo-azulada, granate o negruzca.

#### **Morfología de vasos sanguíneos**

- **Vasos arboriformes (*arborizing vessels*)** – Vasos gruesos, de color rojo intenso, con ramificaciones más finas que se ven perfectamente enfocados debido a su localización en la superficie del tumor. Característicos de carcinomas basocelulares.

- **Vasos en horquilla (*hairpin-like vessels*)** – Vasos en forma de “U” que siguen un trayecto de ida y vuelta sobre sí mismos. Característicos de tumores queratinizantes.
- **Vasos glomerulares (*glomerular vessels*)** – Vasos tortuosos retorcidos sobre sí mismos adoptando una morfología de ovillo que recuerda a los glomérulos renales. Son mas grandes que los vasos puntiformes y se agrupan en racimos. Característicos de carcinomas epidermoides intraepidérmicos.
- **Vasos en corona (*crown vessels*)** – Vasos lineales finos, algo ramificados, distribuidos en la periferia de la lesión, sin atravesar el centro. Característicos de hiperplasias sebáceas y moluscos contagiosos.
- **Vasos en coma (*comma-like vessels*)** – Vasos cortos y gruesos, ligeramente curvados o doblados, no tortuosos y de aspecto borroso. Morfológicamente son muy variables tanto en forma, tamaño y calibre dentro de la misma lesión. Característicos de nevus melanocíticos intradérmicos.
- **Vasos irregulares o atípicos (*atypical or linear irregular vessels*)** – Vasos lineales de morfología, longitud y grosor variables, que no se corresponden con ninguno de los otros tipos morfológicos de estructuras vasculares. Los vasos en sacacorchos o en serpentina son variantes especiales de vasos lineales irregulares. Característicos de tumores malignos, sobre todo melanomas.
- **Vasos polimorfos (*polymorphic vascular pattern*)** – Patrón vascular que incluye vasos lineales irregulares y aquellas lesiones dermatoscópicas con vasos sanguíneos de 2 dos o más patrones morfológicos diferentes. Característico de melanomas y otros tumores malignos.



## ***ANEXO C***

### ***Publicaciones y presentaciones del estudio***



# Concordance analysis of dermoscopic features between five observers in a sample of 200 dermoscopic images

Rodríguez-Lomba E, Lozano-Masdemont B, Nieto-Benito LM, Hernández de la Torre E, Suárez-Fernández R, Avilés-Izquierdo JA  
Department of Dermatology and Venereology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Spain.



Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón  
Comunidad de Madrid

## Introduction

- Dermoscopy is a non-invasive technique that has proven in metanalysis to increase the accuracy in the diagnosis of cutaneous melanoma compared to naked eye examination. However, it can be considered subjective and too observer-dependent, with a heavy influence by previous experience.
- Few reproducibility studies focusing on interobserver agreement of dermoscopic images have been performed. Most of them are based on evaluation of <50 cases by each observer. Since the Internet Consensus Meeting of 40 dermoscopy experts in 2003, a few novel dermoscopic features have been described that were not evaluated back then.
- The aim of this project was to analyze and determine the reproducibility of the analysis of both classic and novel dermoscopic features for the diagnosis of melanoma by five blinded observers in 200 dermoscopic images. Previous experience on dermoscopy were >15 years (1 observer), >5 years (2 observers) and <5 years (2 observers).

## Material and methods

- Retrospective evaluation of 200 dermoscopic images collected from the database of the Melanoma Unit in our department.
- Cases without histopathological confirmation, melanoma metastases or melanomas of special sites (facial, acral, nail, genital or mucosal melanoma) were excluded.
- Features analyzed included colors, asymmetry of color and structures, melanocytic dermoscopic features and every melanoma-specific feature described to this date.
- Fleiss' kappa was calculated to study the concordance agreement between the five observers.

## Results

- Most of the dermoscopic features ranged Kappa values between 0.3-0.5, which can be considered fair to moderate.
- Asymmetry of color and structures (yes/no) showed a moderate agreement (0.46-0.49), slightly higher than the same evaluation considering one or two axes.
- The presence of polychromia (more than three colors) presented moderate agreement (0.46).
- The melanoma-specific structure that showed a higher agreement were the shiny white streaks (up to 0.55), while structureless brown areas had the worst results (0.05).
- Features that have been recently described, such as prominent skin markings and blue-black pigmentation, showed very poor agreement (0.23 and 0.18, respectively) between all observers.

## Discussion

- Previous studies have determined that features regarding overall organization, colors and symmetries have higher agreement and discriminatory power than many well-known diagnostic structures such as atypical pigment network or irregular blotches. Recent dermoscopic algorithms, such as CASH and TADA algorithms, are based in this idea. This finding has been confirmed in our concordance analysis and supports this approach.
- On the other hand, the low values observed in novel features such as prominent skin markings and blue-black pigmentation is noteworthy. Although these features have been well-defined and their identification may be useful to increase the suspicion of certain lesions, their interobserver agreement might be too low to be reliable in clinical practice. This variability is expected to be more striking between non-expert dermoscopists, limiting their efficacy on diagnosis.

## Conclusions

- Dermoscopy might be a subjective diagnostic tool and its efficacy on detecting malignant lesions dependable on previous experience. We consider that basic algorithms for non-experts should include only dermoscopic structures that are easily identified by most dermatologists. Limitations of our study are its retrospective and single-institution design.

Diagnosis	n	%
Melanoma	99	49.5
Melanocytic nevus	45	22.5
Melanocytic nevus w/ histologic atypia	22	11.0
Blue nevus	5	2.5
Spitz nevus	4	2.0
Basal cell carcinoma	14	7.0
Seborrheic keratosis	5	2.5
Dermatofibroma	2	1.0
Squamous cell carcinoma	2	1.0
Other neoplasms	2	1.0
Total	200	100

	k
Three or more colors	0.46
Color asymmetry (yes/no)	0.46
Structure asymmetry (yes/no)	0.49
Color asymmetry (0-2 axes)	0.35
Structure asymmetry (0-2 axes)	0.36
shiny white streaks	0.55
Polymorphous vascular pattern	0.48
Regression	0.47
Streaks/pseudopods	0.45
Atypical pigment network	0.42
Pseudolacunae	0.41
Negative pigment network	0.40
Irregular globules	0.38
Irregular vessels	0.37
Irregular blotches	0.37
Blue-white veil	0.35
Rainbow pattern	0.34
Milky red areas	0.30
Prominent skin markings	0.23
Blue-black pigmentation	0.18
Hypopigmented areas	0.18
Structureless brown areas	0.05

